

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges

Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum

17. April 2014 (17.04.2014)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2014/056900 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07C 1/32 (2006.01) C07C 13/52 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2013/070927

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. Oktober 2013 (08.10.2013)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2012 019 843.4
9. Oktober 2012 (09.10.2012) DE
10 2013 010 911.6 28. Juni 2013 (28.06.2013) DE

(71) Anmelder: LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
MÜNCHEN [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Platz 1, 80539
München (DE).

(72) Erfinder: LANGHALS, Heinz; Eichendorffstr. 40, 85521
Ottobrunn (DE). EBERSPÄCHER, Moritz; Abtstr. 14,
80807 München (DE).

(74) Anwalt: VOSSIUS & PARTNER; Siebertstraße 4, 81675
München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING AZULENE AND AZULENE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung : VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON AZULEN UND AZULENDERIVATEN

(57) Abstract: The invention discloses a method for synthesizing azulene or an azulene derivative, said method comprising the steps: (a) quaternizing pyridine or a pyridine derivative forming a pyridinium cation; (b) reacting the pyridinium cation with a cyclic secondary amine; and (c) reacting the reaction product from (b) with a cyclopentadienyl anion or an anion of a cyclopentadienyl derivative.

(57) Zusammenfassung: Offenbart wird ein Verfahren zur Synthese von Azulen oder eines Azulenderivats, umfassend die Schritte (a) des Quaternisierens von Pyridin oder eines Pyridinderivats unter Bildung eines Pyridinium-Kations; (b) der Reaktion des Pyridinium-Kations mit einem cyclischen sekundären Amin; und (c) des Umsetzens des Reaktionsprodukts aus (b) mit einem Cyclopentadienyl-Anion oder einem Anion eines Cyclopentadienylderivats.



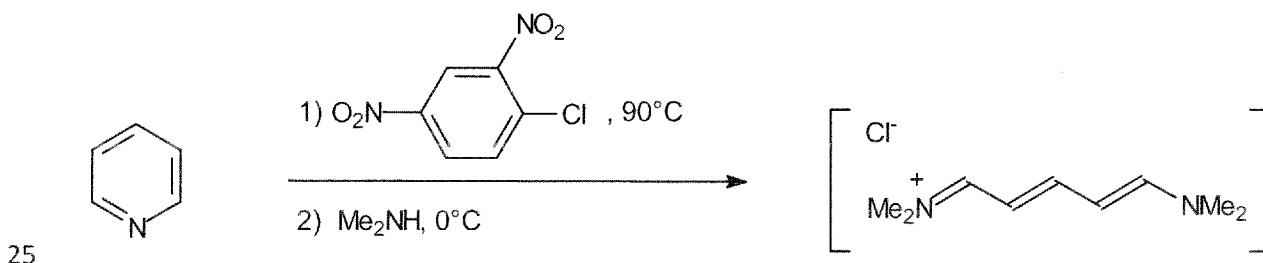
WO 2014/056900 A1

5

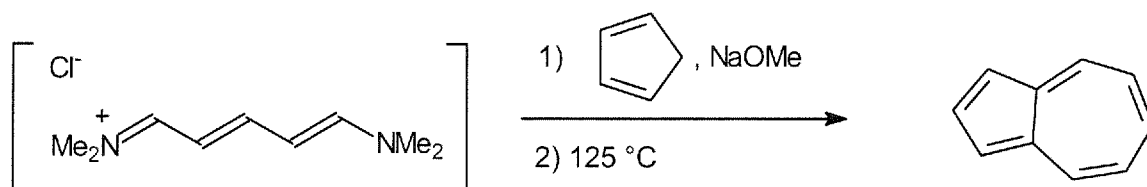
Verfahren zur Herstellung von Azulen und Azulenderivaten

Azulen und Azulenderivate sind wegen ihrer entzündungshemmenden Wirkungen geschätzt (vgl. (a) A. E. Sherndal, *J. Am. Chem. Soc.* **1915**, 37, 1537-1544; (b) L. Ruzicka, E. A. Rudolph, *Helv. Chim. Acta* **1926**, 9, 118-140. (c) A. Pfau, P. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1936**, 19, 858-879; (d) P. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1941**, 24, 283-294). Diese Verbindungen können beispielsweise als Wirkstoffe aus der Kamille gewonnen werden. Neben Azulen selbst sind hier insbesondere Guayazulen und Chamazulen zu nennen, die formal aus drei Isopreneinheiten aufgebaut sind.

Als Verfahren zur synthetischen Herstellung von Azulen ist insbesondere das Verfahren nach Ziegler und Hafner bekannt (K. Ziegler, K. Hafner, *Angew. Chem.* **1955**, 67, 301). Eine spezielle Synthesevorschrift auf Grundlage dieser Arbeiten offenbart Ausbeuten zwischen 51 und 59 % (K. Hafner, K.-P. Meinhardt, *Org. Synth.* **1984**, 62, 134-137). Die Synthese geht von Pyridin aus, welches über eine Arylierung mit 2,4-Dinitrochlorbenzol und Reaktion mit sekundären Aminen *in situ* zu roten Imino-Derivaten des Zincke-Aldehyds ringöffnend umgesetzt wird (W. König, *J. Prakt. Chem.* **1904**, 69, 105-137; T. Zincke, W. Würker, *Liebigs Ann. Chem.* **1904**, 338, 107-141). Diese Rotfärbung kann als Indiz für eine Ringöffnung verwendet werden.



Der nachfolgende Schritt in der Ziegler-Hafner-Synthese ist eine Kondensation mit einem Cyclopentadienyl-Anion und schließlich ein Ringschluss unter Abspaltung von Dimethylamin, der als elektrocyclischer Ringschluss formuliert wird.



Nach diesen Vorgehensweisen aus dem Stand der Technik wird die Ringöffnung mit Dimethylamin als Hilfsbase vorgenommen, das als bei Normalbedingungen gasförmiges Amin aufwändig zu handhaben ist. Nach Ziegler und Hafner wird es als Lösung in Pyridin eingesetzt. Die Flüchtigkeit des Dimethylamins stellt jedoch ein Problem bei der Synthese von Azulen dar und erfordert eine verhältnismäßig komplizierte Ausführung. Besondere Arbeitstechniken unter Bereitstellung einer Lösung von Dimethylamin in Pyridin werden beschrieben. Hafner und Meinhardt haben deshalb bereits nach weniger flüchtigen Ersatzstoffen gesucht (K. Hafner, K.-P. Meinhardt, *Org. Synth.* **1984**, 62, 134-137). Mit *N*-Methylanilin konnte allerdings keine Umsetzung erzielt werden, während Diethylamin zu Problemen in der Reaktionsführung führte.

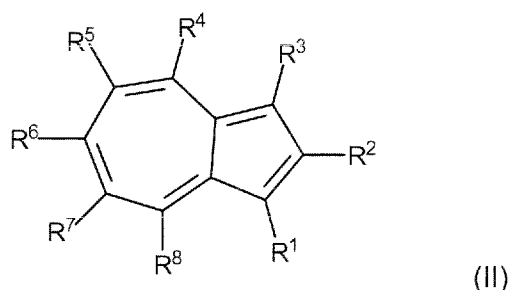
Ferner gibt eine Arbeitsvorschrift von Hafner das Erzielen einer erhöhten Produktausbeute an, welche durch Verpressen der Reaktionspartner mit Benzidin erreicht wird (K. Hafner, *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 606, 79-89). Aufgrund der der Toxizität von Benzidin, insbesondere seiner kanzerogenen Wirkung, ist dieses Verfahren allerdings problematisch. Dies betrifft nicht nur den Produktionsprozess selber, sondern auch das so gewonnene Azulen bzw. Azulenderivat. Für eine Verwendung insbesondere in kosmetischen oder medizinischen Anwendungen sollte das Produkt möglichst frei von Benzidinrückständen sein.

Die Aufreinigung des Azulens wird von Hafner mittels Wasserdampfdestillation und nachfolgender Extraktion durchgeführt (K. Hafner, *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 606, 79-89). Allerdings müssen dabei verhältnismäßig große Volumina an Wasser-Kondensat gesammelt werden, was auch durch die geringe Löslichkeit von Azulen in Wasser bedingt ist.

Die synthetische Gewinnung von Azulen ist dadurch aufwändig, was sich auch im verhältnismäßig hohen Preis der Substanz niederschlägt. Auch die Anzahl wissenschaftlicher Veröffentlichungen, welche sich mit dieser Substanz befassen, sind gering, was ebenfalls auf die schwierige Zugänglichkeit zurückgeführt werden kann. Ein unkomplizierter Zugang würde daher einen erheblichen Fortschritt bringen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein einfacheres und dennoch effizientes Verfahren für die Herstellung von Azulen und Azulenderivaten bereit zu stellen.

- 5 Die vorliegende Erfindung stellt daher ein Verfahren zur Synthese von Azulen oder eines Azulenderivats der allgemeinen Formel (II) bereit:



- 10 in der die Reste R¹ bis R⁸ gleich oder verschieden voneinander sein können und unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Halogenatom, einer Cyanogruppe, einem linearen Alkylrest, einem Rest -(CH₂)_n-Phenyl, einem Rest -(CH₂)_n-Pyridyl, einem Rest -(CH₂)_n-Thiophen, wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist, einem Naphthalinrest, bei dem eine oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein
 15 können oder einem Anthracenrest, bei dem eine oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können,

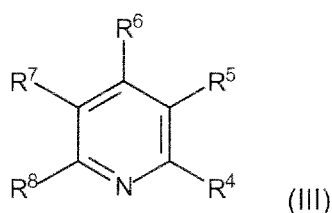
- wobei der lineare Alkylrest ein Alkylrest mit mindestens einem und höchstens 37 C-Atomen ist, in dem eine bis 10 CH₂-Einheiten unabhängig voneinander ersetzt sein können durch jeweils eine Carbonylgruppe, ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, ein Selenatom,
 20 ein Telluratom, eine cis- oder trans-CH=CH-Gruppe, bei der eine CH-Einheit auch durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, eine acetylenische C≡C-Gruppe, einen divalenten Phenylrest (z.B. einen 1,2-, 1,3- oder 1,4-Phenylrest), einen divalenten Pyridinrest, einen divalenten Thiophenrest, einen divalenten Naphthalinrest, bei dem eine oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können, oder einen divalenten Anthracenrest,
 25 bei dem ein oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können,

- wobei bis zu 12 einzelne Wasserstoffatome der CH₂-Gruppen in einem Alkylrest jeweils unabhängig voneinander auch am gleichen C-Atom ersetzt sein können durch ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, oder eine lineare Alkylkette mit bis zu 18 C-Atomen, bei der eine bis 6 CH₂-Einheiten unabhängig voneinander ersetzt sein können durch jeweils eine
 30 Carbonylgruppe, ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, ein Selenatom, ein Telluratom, eine cis- oder trans-CH=CH-Gruppe, bei der eine CH-Einheit auch durch ein Stickstoffatom

ersetzt sein kann, eine acetylenische $C\equiv C$ -Gruppe, einen divalenten Phenylrest, einen divalenten Pyridinrest, einen divalenten Thiophenrest, einen divalenten Naphthalinrest, bei dem eine oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können, oder einen divalenten Anthracenrest, bei dem ein oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können und wobei bis zu 12 einzelne Wasserstoffatome der CH_2 -Gruppen in der Alkylkette, die als Substituent am Alkylrest fungieren kann, unabhängig voneinander auch am gleichen C-Atomen ersetzt sein können durch jeweils ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, oder eine lineare Alkylkette mit bis zu 18 C-Atomen, bei der eine bis 6 CH_2 -Einheiten unabhängig voneinander ersetzt sein können durch jeweils eine Carbonylgruppe, ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, ein Selenatom, ein Telluratom, eine cis- oder trans- $CH=CH$ -Gruppe, bei der eine CH-Einheit auch durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, eine acetylenische $C\equiv C$ -Gruppe, einen divalenten Phenylrest, einen divalenten Pyridinrest, einen divalenten Thiophenrest, einen divalenten Naphthalinrest, bei dem eine oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können, oder einen divalenten Anthracenrest, bei dem ein oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können, und wobei gegebenenfalls zwei lineare Alkylreste wie vorstehend definiert, die sich an unterschiedlichen Positionen R^1 bis R^8 befinden, unter Bildung eines Rings miteinander verknüpft sein können;

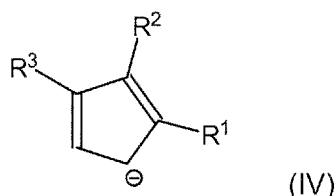
wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

- a) Quaternisieren des im Ring enthaltenen Stickstoffatoms von Pyridin oder eines Pyridinderivats der Formel (III)



in der die Reste R^4 bis R^8 wie vorstehend für Formel (II) definiert sind, unter Bildung eines Pyridinium-Kations;

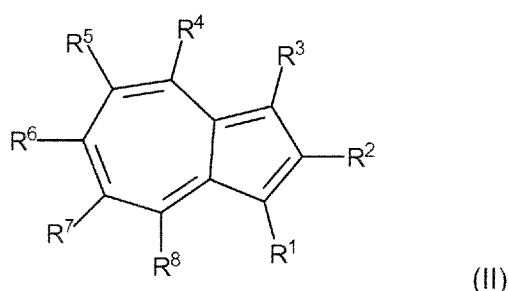
- b) Reaktion des Pyridinium-Kations mit einem sekundären Amin;
- c) Umsetzen des Reaktionsprodukts aus b) mit einem Cyclopentadienyl-Anion oder einem Anion eines Cyclopentadienylderivats der Formel (IV)



in der die Reste R^1 bis R^3 wie vorstehend für Formel (II) definiert sind;

dadurch gekennzeichnet, dass als sekundäres Amin in Schritt b) ein cyclisches Amin mit der Gruppe –NH– als Bestandteil eines heterocyclischen Rings eingesetzt wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich zur Synthese von Azulen oder Azulenderivaten der Formel (II)



wobei in der Formel (II) die Reste R^1 bis R^8 gleich oder verschieden voneinander sein können und unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Halogenatom, einer Cyanogruppe, einem linearen Alkylrest, einem Rest $-(CH_2)_n$ -Phenyl, einem Rest $-(CH_2)_n$ -Pyridyl, einem Rest $-(CH_2)_n$ -Thiophen, wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist, einem Naphthalinrest, bei dem eine oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können oder einem Anthracenrest, bei dem eine oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können,

wobei der lineare Alkylrest ein Alkylrest mit mindestens einem und höchstens 37 C-Atomen ist, in dem eine bis 10 CH_2 -Einheiten unabhängig voneinander ersetzt sein können durch jeweils eine Carbonylgruppe, ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, ein Selenatom, ein Telluratom, eine cis- oder trans- $CH=CH$ -Gruppe, bei der eine CH-Einheit auch durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, eine acetylenische $C\equiv C$ -Gruppe, einen divalenten Phenylrest (z.B. einen 1,2-, 1,3- oder 1,4-Phenylrest), einen divalenten Pyridinrest (z.B. einen 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5- Pyridinrest), einen divalenten Thiophenrest (z.B. einen 2,3-, 2,4-, 2,5- oder 3,4-Thiophenrest), einen divalenten Naphthalinrest (z.B. einen 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3-, 2,6- oder 2,7-Naphthalinrest), bei dem eine oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können, oder einen divalenten

Anthracenrest (z.B. einen 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 1,9-, 1,10-, 2,3-, 2,6-, 2,7-, 2,9-, 2,10- oder 9,10- Anthracenrest), bei dem ein oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können,

wobei bis zu 12 einzelne Wasserstoffatome der CH₂-Gruppen in einem Alkylrest jeweils unabhängig voneinander auch am gleichen C-Atom ersetzt sein können durch ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, oder eine lineare Alkylkette mit bis zu 18 C-Atomen, bei der eine bis 6 CH₂-Einheiten unabhängig voneinander ersetzt sein können durch jeweils eine Carbonylgruppe, ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, ein Selenatom, ein Telluratom, eine cis- oder trans-CH=CH-Gruppe, bei der eine CH-Einheit auch durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, eine acetylenische C≡C-Gruppe, einen divalenten Phenylrest (z.B. einen 1,2-, 1,3- oder 1,4-Phenylrest), einen divalenten Pyridinrest (z.B. einen 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5- Pyridinrest), einen divalenten Thiophenrest (z.B. einen 2,3-, 2,4-, 2,5- oder 3,4-Thiophenrest), einen divalenten Naphthalinrest (z.B. einen 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3-, 2,6- oder 2,7-Naphthalinrest), bei dem eine oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können, oder einen divalenten Anthracenrest (z.B. einen 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 1,9-, 1,10-, 2,3-, 2,6-, 2,7-, 2,9-, 2,10- oder 9,10-Anthracenrest), bei dem ein oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können und wobei bis zu 12 einzelne Wasserstoffatome der CH₂-Gruppen in der Alkylkette, die als Substituent am Alkylrest fungieren kann, unabhängig voneinander auch am gleichen C-Atomen ersetzt sein können durch jeweils ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, oder eine lineare Alkylkette mit bis zu 18 C-Atomen, bei der eine bis 6 CH₂-Einheiten unabhängig voneinander ersetzt sein können durch jeweils eine Carbonylgruppe, ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, ein Selenatom, ein Telluratom, eine cis- oder trans-CH=CH-Gruppe, bei der eine CH-Einheit auch durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, eine acetylenische C≡C-Gruppe, einen divalenten Phenylrest (z.B. einen 1,2-, 1,3- oder 1,4-Phenylrest), einen divalenten Pyridinrest (z.B. einen 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5- Pyridinrest), einen divalenten Thiophenrest (z.B. einen 2,3-, 2,4-, 2,5- oder 3,4-Thiophenrest), einen divalenten Naphthalinrest (z.B. einen 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3-, 2,6- oder 2,7-Naphthalinrest), bei dem eine oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können, oder einen divalenten Anthracenrest (z.B. einen 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 1,9-, 1,10-, 2,3-, 2,6-, 2,7-, 2,9-, 2,10- oder 9,10- Anthracenrest), bei dem ein oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können,

und wobei gegebenenfalls zwei lineare Alkylreste wie vorstehend definiert, die sich an unterschiedlichen Positionen R¹ bis R³ oder R⁴ bis R⁸ befinden, unter Bildung eines Rings miteinander verknüpft sein können.

Die Variable n ist bevorzugt eine ganze Zahl von 0 bis 2, insbesondere 0 oder 1.

Halogen steht, sofern es nicht in einem spezifischen Zusammenhang anders definiert ist, für F, Cl, Br und I, insbesondere F, Cl und Br.

5

Der lineare Alkylrest als eine Option für R¹ bis R⁸, der wie vorstehend definiert substituiert sein kann und bei dem eine oder mehrere CH₂-Gruppen ersetzt sein können, ist bevorzugt ein Alkylrest mit mindestens einem und höchstens 37 C-Atomen, in dem eine bis 10 CH₂-Einheiten unabhängig voneinander ersetzt sein können durch jeweils ein Sauerstoffatom, ein
10 Schwefelatom, eine cis- oder trans-CH=CH-Gruppe, bei der eine CH-Einheit auch durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, einen divalenten Phenylrest, einen divalenten Pyridinrest, oder einen divalenten Thiophenrest,

wobei bis zu 12 einzelne Wasserstoffatome der CH₂-Gruppen in einem Alkylrest jeweils unabhängig voneinander auch am gleichen C-Atom ersetzt sein können durch eine
15 lineare Alkylkette mit bis zu 18 C-Atomen, bei der eine bis 6 CH₂-Einheiten unabhängig voneinander ersetzt sein können durch jeweils ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine cis- oder trans-CH=CH-Gruppe, bei der eine CH-Einheit auch durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, einen divalenten Phenylrest, einen divalenten Pyridinrest, oder einen divalenten Thiophenrest, und wobei bis zu 12 einzelne Wasserstoffatome der CH₂-Gruppen
20 in der Alkylkette, die als Substituent am Alkylrest fungieren kann, unabhängig voneinander auch am gleichen C-Atomen ersetzt sein können durch jeweils eine lineare Alkylkette mit bis zu 18 C-Atomen, bei der eine bis 6 CH₂-Einheiten unabhängig voneinander ersetzt sein können durch jeweils ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine cis- oder trans-CH=CH-Gruppe, bei der eine CH-Einheit auch durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, einen
25 divalenten Phenylrest, einen divalenten Pyridinrest, oder einen divalenten Thiophenrest.

Besonders bevorzugt ist als linearer Alkylrest als eine Option für R¹ bis R⁸ wie vorstehend definiert ein Alkylrest mit mindestens einem und höchstens 6 C-Atomen, in dem eine bis drei CH₂-Einheiten unabhängig voneinander ersetzt sein können durch jeweils ein
30 Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, oder eine cis- oder trans-CH=CH-Gruppe,

wobei bis zu drei einzelne Wasserstoffatome der CH₂-Gruppen in einem Alkylrest jeweils unabhängig voneinander auch am gleichen C-Atom ersetzt sein können durch eine lineare Alkylkette mit bis zu 6 C-Atomen, bei der eine bis drei CH₂-Einheiten unabhängig voneinander ersetzt sein können durch jeweils ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, oder
35 eine cis- oder trans-CH=CH-Gruppe, und wobei bis zu drei einzelne Wasserstoffatome der CH₂-Gruppen in der Alkylkette, die als Substituent am Alkylrest fungieren kann, unabhängig

voneinander auch am gleichen C-Atomen ersetzt sein können durch jeweils eine lineare Alkylkette mit bis zu 6 C-Atomen, bei der eine bis drei CH₂-Einheiten unabhängig voneinander ersetzt sein können durch jeweils ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, oder eine cis- oder trans-CH=CH-Gruppe.

5

In Bezug auf die Option, wonach zwei lineare Alkylreste wie vorstehend definiert, die sich an unterschiedlichen Positionen R¹ bis R³ oder R⁴ bis R⁸ befinden, unter Bildung eines Rings miteinander verknüpft sein können, ist es bevorzugt dass ein Ring von zwei benachbarten Resten R¹ bis R³ oder R⁴ bis R⁸ gebildet wird. Zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die
10 die entsprechenden beiden Reste gebunden sind, weist ein solcher Ring bevorzugt 5 bis 7 Ringglieder, insbesondere 5 oder 6 Ringglieder auf. Bevorzugt sind carbocyclische Ringe und Ringe, die neben Kohlenstoffatomen 1 Sauerstoffatom enthalten.

Ein Ring, der optional von zwei Resten R¹ bis R³ oder R⁴ bis R⁸ gebildet wird, ist mit dem
15 Azulen-Grundgerüst der Formel (II) anneliert. Er kann aromatisch sein, kann aber auch eine oder mehrere C-C-Doppelbindungen aufweisen, die nicht mit dem aromatischen System des Azulen-Grundgerüsts konjugiert sind, oder kann keine weiteren Doppelbindungen zusätzlich zu den im Azulen-Grundgerüst enthaltenen aufweisen.

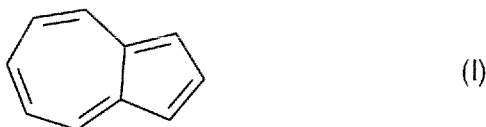
Bevorzugt sind in Formel (II) die Reste R¹ bis R⁸ gleich oder verschieden und unabhängig
20 voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Halogenatom, einer Cyanogruppe und einem linearen Alkylrest, der wie vorstehend definiert substituiert sein kann und bei dem eine oder mehrere CH₂-Gruppen ersetzt sein können, und wobei
25 Positionen R¹ bis R³ oder R⁴ bis R⁸ befinden, unter Bildung eines Rings miteinander verknüpft sein können.

Stärker bevorzugt sind in der Formel (II) die Reste R¹ bis R⁸ gleich oder verschieden und
sind unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom und einem
30 linearen Alkylrest, wobei der lineare Alkylrest wie vorstehend definiert ist.

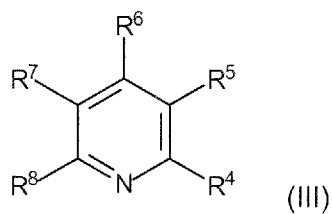
Besonders bevorzugt sind unter Berücksichtigung der vorstehend gegebenen allgemeinen
und bevorzugten Definitionen die Reste R¹ bis R⁸ in Formel (II) unabhängig voneinander
ausgewählt aus einem Wasserstoffatom, C₁-C₆ Alkyl, oder (C₁-C₆ Alkyl)-O-, wobei „Alkyl“ in
35 diesem Zusammenhang für eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte Alkyleinheit steht, ohne die Option eine darin enthaltene CH- oder CH₂-Einheit zu ersetzen. Insbesondere

bevorzugt sind Verbindungen der Formel (II), in denen die Reste R^1 bis R^8 unabhängig voneinander ausgewählt aus einem Wasserstoffatom und C_1 - C_6 Alkyl, wobei maximal drei der Reste R^1 bis R^8 Alkyl sein können.

- 5 Am stärksten bevorzugt als Verbindung der Formel (II) ist Azulen, d.h. die Verbindung der Formel (I):



- 10 Das erfindungsgemäße Syntheseverfahren geht aus von Pyridin oder einem Pyridinderivat der Formel (III) als Edukt:



- 15 in der die Reste R^4 bis R^8 wie vorstehend für Formel (II) definiert sind, einschließlich der genannten bevorzugten Bedeutungen. Besonders bevorzugt wird als Verbindung der Formel (III) Pyridin verwendet, d.h. R^4 bis R^8 sind Wasserstoffatome. Ist die Verbindung der Formel (III), wie Pyridin, flüssig, so kann sie vorteilhafterweise gleichzeitig als Reaktionslösungsmittel, zumindest für den genannten Schritt a), verwendet werden.

- 20 In Schritt a) wird durch Quaternisieren des im Ring enthaltenen Stickstoffatoms der Verbindung der Formel (III) ein Pyridinium-Kation gebildet.

- 25 Bei der Quaternisierung wird die Verbindung der Formel (III) mit einem Reaktanden so umgesetzt, dass das Stickstoffatom im Pyridinring der Verbindung der Formel (III) eine kovalente Bindung mit einem Substituenten bildet und eine positive Formalladung am Stickstoffatom vorliegt. Das Pyridinium-Kation liegt in der Regel in Form eines Salzes mit einem geeigneten Gegenion vor. Als Gegenion (Anion) für die positive Ladung kann z.B. eine Abgangsgruppe dienen, die sich aus dem genannten Reaktanden abspaltet,

beispielsweise ein Halogenid wie Cl^- oder Br^- . Prinzipiell kann die Quaternisierung auch mit Hilfe eines anionischer Substituenten erfolgen, so dass ein inneres Salz zusammen mit dem Pyridinium-Kation gebildet wird.

- 5 Geeignete Reaktanden und Reaktionsbedingungen zur Bildung von Pyridinium-Kationen sind dem Fachmann geläufig. Beispielsweise kann die Quaternisierung durch N-Alkylierung oder N-Arylierung des Stickstoffatoms der Verbindung der Formel (III) erreicht werden, oder durch Addition einer Cyanogruppe an das Stickstoffatom.
- 10 Verfahren und Reaktanden zur N-Alkylierung beschreiben beispielsweise J.R. Harjani et al., Green Chem., 2009, 11, 83-90. Für die N-Arylierung wird die Verbindung der Formel (III) mit einer geeigneten Arylverbindung, insbesondere einer Phenylverbindung als Reaktanden umgesetzt, die am aromatischen Ring einen Substituenten trägt, der als Abgangsgruppe in einer nukleophilen Substitutionsreaktion am aromatischen Ring dient. Beispielsweise können
- 15 hier Halogenatome, Nitrogruppen genannt werden, insbesondere Cl. Am aromatischen Ring können noch weitere bekannte aktivierende Gruppen vorliegen, die die nukleophile Substitution erleichtern.

Bevorzugt findet die Quaternisierung des Stickstoffatoms der Verbindung der Formel (III) mit

20 einem elektronenziehenden Substituenten statt, der den Pyridinring für eine nukleophile Ringöffnungsreaktion aktiviert. Solche Substituenten und geeignete Reaktionsbedingungen der Quaternisierungsreaktion sind beispielsweise in J.Becher, SYNTHESIS, 1980, 589 – 612 und der darin zitierten Literatur im Detail beschrieben. Beispiele für bekannte elektronenziehende Substituenten, die mit dem Stickstoffatom der Verbindung der Formel

25 (III) unter Bildung eines Pyridinium-Kations verbunden werden können, umfassen $-\text{SO}_3^-$, $-\text{CN}$, und eine 2,4-Dinitrophenylgruppe. Besonders bevorzugt sind $-\text{CN}$, oder die 2,4-Dinitrophenylgruppe. Dabei erfolgt die Quaternisierung unter Einführen der Cyanogruppe vorteilhafterweise durch Reaktion der Verbindung der Formel (III) mit Bromcyan (vgl. W. König, J. Prakt. Chem. 1904, 69, 105-137). Die Quaternisierung unter Einführen einer 2,4-

30 Dinitrophenylgruppe erfolgt bevorzugt durch Umsetzen der Verbindung der Formel (III) mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol. Hierzu kann gemäß den Verfahren in K. Ziegler, K. Hafner, *Angew. Chem.* **1955**, 67, 301 oder K. Hafner, K.-P. Meinhardt, *Org. Synth.* **1984**, 62, 134-137 vorgegangen werden. Wird Pyridin als Edukt eingesetzt, so bildet sich dabei als Zwischenprodukt N-(2,4-Dinitrophenyl)pyridiniumchlorid.

Die Reaktion des Schritts a) wird bevorzugt bei erhöhter Temperatur z.B. im Bereich von 50 bis 100 °C, insbesondere 70 bis 90 °C durchgeführt.

Wird als Ausgangssubstanz Pyridin oder ein Pyridinderivat der Formel (III) eingesetzt, das unter den Reaktionsbedingungen flüssig ist, so kann diese Ausgangssubstanz auch als Lösungsmittel für die Reaktion eingesetzt werden. In diesem Fall wird in der Regel ein Überschuss des Pyridins oder des Pyridinderivats der Formel (III) gegenüber dem Reaktanden zur Quaternisierung vorliegen. Das Pyridin oder Pyridinderivat der Formel (III) kann jedoch auch in einem Lösungsmittel mit dem Reaktanden zur Quaternisierung umgesetzt werden, das selbst nicht an der Reaktion beteiligt ist. In letzterem Fall wird bevorzugt das Pyridin oder Pyridinderivat der Formel (III) mit dem Reaktanden zur Quaternisierung in einem molaren Verhältnis von 1:1 bis 2:1 umgesetzt. Besonders bevorzugt wird in Schritt a) sowohl als Ausgangssubstanz als auch als Reaktionslösungsmittel Pyridin verwendet.

Das in Schritt a) des erfindungsgemäßen Verfahrens gebildete Zwischenprodukt kann isoliert und gegebenenfalls gereinigt werden, kann aber auch direkt dem folgenden Schritt b) unterworfen werden.

In Schritt b) wird das in Schritt a) gebildete Pyridinium-Kation, z.B. N-(2,4-Dinitrophenyl)pyridiniumchlorid, mit einem cyclischen sekundären Amin umgesetzt, das die Gruppe –NH– als Bestandteil eines heterocyclischen Rings enthält.

Das cyclische sekundäre Amin ist bevorzugt bei Standarddruck (100 kPa) oberhalb einer Temperatur von -5 °C flüssig und weist bei diesem Druck einen Siedepunkt von 40 bis 160 °C, insbesondere von 50 bis 130 °C auf.

Das cyclische Amin weist bevorzugt einen Ring mit 3 bis 8, besonders bevorzugt 4 bis 6, und insbesondere bevorzugt 5 oder 6 Ringatomen auf.

Neben der Gruppe –NH– enthält der heterocyclische Ring des cyclischen sekundärenamins bevorzugt maximal ein weiteres Heteroatom. Ist ein weiteres Heteroatom vorhanden, so handelt es sich dabei bevorzugt um ein weiteres Stickstoffatom. Besonders bevorzugt sind cyclische sekundäre Amine, die neben der Gruppe –NH– als Bestandteil eines heterocyclischen Rings kein weiteres Heteroatom unter den Ringatomen enthalten.

Der heterocyclische Ring des cyclischen sekundären Amins kann ein gesättigter Ring sein, oder kann eine oder zwei Doppelbindungen enthalten. Bevorzugt ist ein gesättigter Ring.

Darüber hinaus kann der heterocyclische Ring des cyclischen sekundären Amins einen oder mehrere Substituenten tragen, die z.B. ausgewählt sein können aus Alkyl, Alkenyl, Alkaryl, Aryl, Alkoxy oder Halogen. Bevorzugt trägt der heterocyclische Ring des cyclischen sekundären Amins jedoch keine Substituenten an den Ringatomen, die der Gruppe –NH-benachbart sind. Besonders bevorzugt sind cyclische sekundäre Amine, die keine Substituenten am heterocyclischen Ring tragen.

Als besonders geeignet für das erfindungsgemäße Verfahren haben sich cyclische sekundäre Amine, ausgewählt aus Piperidin, Pyrrolidin, Azetidin, Aziridin und Gemischen daraus erwiesen. Von diesen sind wiederum Piperidin und Pyrrolidin bevorzugt, und Pyrrolidin ist ganz besonders bevorzugt.

Es wird davon ausgegangen, dass es im Rahmen der Umsetzung des Schritts b) zu einer nukleophilen Ringöffnung des Pyridinrings kommt. Allerdings wird das gebildete Intermediat in der Regel im Rahmen der Synthese der Verbindung der Formel (II) nicht notwendigerweise isoliert, bevor der nachfolgende Schritt c) durchgeführt wird.

Das Amin kann z.B. als Reinsubstanz oder in Form einer Lösung einer Lösung oder einer Suspension des Pyridiniumsalzes zugetropft werden. Vorzugsweise findet die Umsetzung zunächst bei einer Temperatur von -5 bis 10 °C statt, wobei nach erfolgter Zugabe die Temperatur auf Raumtemperatur gesteigert werden kann.

Die Reaktion des Pyridinium-Kations mit einem sekundären Amin wird bevorzugt in einem Lösungsmittel durchgeführt. Geeigneterweise kann hier das Lösungsmittel zum Einsatz kommen, in dem Bereits die Reaktion des Schritts a) durchgeführt wurde. Besonders bevorzugt als Lösungsmittel ist damit Pyridin.

Bevorzugt kommen bei der Reaktion in Schritt b) mindestens zwei Mol des sekundären Amins pro Mol des Pyridinium-Kations zum Einsatz. Besonders bevorzugt liegt die Menge des sekundären Amins im Bereich von 2 bis 4 Mol pro Mol des Pyridinium-Kations, insbesondere im Bereich von 2,2 bis 3 Mol. Wird die Reaktion ohne Isolieren des Zwischenprodukts aus Schritt a) durchgeführt, so kann die Menge des sekundären Amins auch in Bezug auf die Menge des Reaktanden zur Quaternisierung berechnet werden. Dem

entsprechend können bei der Reaktion in Schritt b) bevorzugt mindestens zwei Mol des sekundären Amins pro Mol des Reaktanden zur Quaternisierung zum Einsatz kommen, und besonders bevorzugt sind Mengen des sekundären Amins im Bereich von 2 bis 4 Mol pro Mol des Reaktanden zur Quaternisierung, insbesondere im Bereich von 2,2 bis 3 Mol.

5

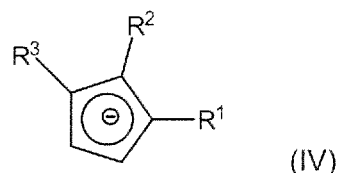
Die Erfinder haben festgestellt, dass sich durch den Einsatz eines cyclischen sekundären Amins statt des bekannten Dimethylamins Probleme umgehen lassen, wie sie einleitend geschildert wurden, wobei gleichzeitig noch eine hohe Gesamtausbeute erzielt werden kann. Dies ist insofern überraschend, als Hafner und Meinhard (a.a.O.) bei der Suche nach Alternativen zu Dimethylamin keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielen konnten. Die

10

erfindungsgemäße Synthese von Azulen verläuft dabei überraschend glatt.

In Schritt c) wird das Reaktionsprodukt aus dem Schritt b) mit einem Cyclopentadienyl-Anion oder einem Anion eines Cyclopentadienylderivats der Formel (IV) umgesetzt,

15

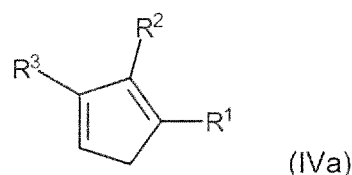


wobei in der Formel (IV) die Reste R¹ bis R³ wie vorstehend für Formel (II) definiert sind, einschließlich der genannten bevorzugten Bedeutungen. Besonders bevorzugt wird das Cyclopentadienyl-Anion als Verbindung der Formel (IV) verwendet, d.h. R¹ bis R³ sind Wasserstoffatome.

20

Bevorzugt wird das Cyclopentadienyl-Anion oder das Anion eines Cyclopentadienylderivats der Formel (IV) in-situ hergestellt, indem in Schritt c) das Reaktionsprodukt aus Schritt b) mit Cyclopentadien oder einem Cyclopentadienderivat der Formel (IVa)

25



wobei in der Formel (IVa) die Reste R^1 bis R^3 wie vorstehend für Formel (II) definiert sind, einschließlich der genannten bevorzugten Bedeutungen, in Gegenwart einer Base als Protonenakzeptor umgesetzt wird.

- 5 Geeignete Basen sind beispielsweise Alkoholate, insbesondere Alkalisalze von Alkoholen. Typischerweise handelt es sich dabei um aliphatische Alkoholen, bevorzugt Methanol oder Ethanol. Beispielsweise kann Natriummethanolat als Base verwendet werden. Die Base kann z.B. so erhalten werden, dass das Alkalimetall in einem Überschuss des Alkohols gelöst wird. Auf diese Weise erhält man eine alkoholische Lösung des Alkalimetallalkoholats, die mit dem Cyclopentadien oder Cyclopentadienderivat der Formel (IVa) umgesetzt werden kann. Beispielsweise kann zunächst das Cyclopentadien oder Cyclopentadienderivat der Formel (IVa) dem Reaktionsprodukt aus Schritt b) zugegeben werden. Das Alkoholat wird z.B. als Lösung tropfenweise zu dem Gemisch gegeben.
- 10
- 15 Das in Schritt b) des erfindungsgemäßen Verfahrens gebildete Zwischenprodukt kann isoliert und gegebenenfalls gereinigt werden, kann aber auch direkt dem folgenden Schritt c) unterworfen werden.

Die Umsetzung des Schritts c) kann beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C durchgeführt werden, Raumtemperatur (20 °C) ist bevorzugt. Die Dauer der Umsetzung kann mehrere Stunden, z.B. 2 bis 24 Stunden, betragen. Die Reaktion wird bevorzugt in einem Lösungsmittel durchgeführt. Geeigneterweise kann hier das Lösungsmittel zum Einsatz kommen, in dem Bereits die Reaktion des Schritts a) und/oder b) durchgeführt wurde. Besonders bevorzugt als Lösungsmittel ist damit Pyridin.

25 Bevorzugt kommt bei der Reaktion in Schritt c) mindestens ein Mol des Cyclopentadiens oder des Cyclopentadienderivats der Formel (IVa) pro Mol des Reaktionsprodukts aus Schritt b) zum Einsatz. Besonders bevorzugt liegt die Menge des Cyclopentadiens oder des Cyclopentadienderivats der Formel (IVa) im Bereich von 1,05 bis 2 Mol pro Mol des pro Mol des Reaktionsprodukts aus Schritt b), insbesondere im Bereich von 1,05 bis 1,5 Mol. Wird die Reaktion ohne Isolieren der Zwischenprodukte aus Schritt a) und b) durchgeführt, so kann die Menge des Cyclopentadiens oder des Cyclopentadienderivats der Formel (IVa) auch in Bezug auf die Menge des Reaktanden zur Quaternisierung berechnet werden. Dem entsprechend kann bei der Reaktion in Schritt c) bevorzugt mindestens ein Mol des Cyclopentadiens oder des Cyclopentadienderivats der Formel (IVa) pro Mol des Reaktanden zur Quaternisierung zum Einsatz kommen, und besonders bevorzugt sind Mengen des

30

35

sekundären Amins im Bereich von 1,05 bis 2 Mol pro Mol des Reaktanden zur Quaternisierung, insbesondere im Bereich von 1,05 bis 1,5 Mol.

Vorzugsweise umfasst das erfindungsgemäße Verfahren im Anschluss an Schritt c) noch
5 einen Schritt d) des Erhitzens eines Produkts, das in Schritt c) durch die Anbindung eines Cyclopentadienyl-Anions oder eines Anion eines Cyclopentadienylderivats der Formel (IV) an das Reaktionsprodukt aus b) gebildet wird. Häufig ergibt die Umsetzung des Reaktionsprodukts aus Schritt b) mit einem Cyclopentadienyl-Anion oder einem Anion eines Cyclopentadienylderivats der Formel (IV) in Schritt c) zunächst ein Intermediat, in dem eine
10 kovalente Bindung zwischen den Reaktionspartnern des Schritts c) vorliegt, und aus dem sich unter Ringschluss die Verbindung der Formel (II) bildet. Hier ist es in der Regel gewünscht, den Ringschluss durch Energiezufuhr, insbesondere von Wärmeenergie gemäß Schritt d), zu beschleunigen.

Bei der Durchführung des Schritts d) wird vorzugsweise eine Lösung oder eine Suspension des Produkts aus Schritt c) erhitzt. Beispielsweise kann das Reaktionsgemisch aus Schritt c) unmittelbar erhitzt werden. Es kann jedoch vorteilhaft sein, das in Schritt c) vorliegende Lösungsmittel zumindest teilweise durch ein höhersiedendes Lösungsmittel auszutauschen bevor Schritt d) durchgeführt wird. Beispielsweise kann, wie vorstehend erwähnt, als eine
20 Komponente in Schritt c) eine alkoholische Lösung eines Alkoholats eingesetzt werden, die u. U. einen niedrigen Siedepunkt aufweist. Es hat sich gezeigt, dass die Reaktionsdauer verringert werden kann, wenn solche niedrigsiedenden Komponenten zunächst aus dem Reaktionsgemisch des Schritts c) entfernt werden, und durch höhersiedende Lösungsmittel ersetzt werden, um anschließend einen Schritt d) unter erhöhten Temperaturen durchführen
25 zu können. Als höhersiedendes Lösungsmittel kann bevorzugt Pyridin verwendet werden, oder flüssige Pyridinderivate. Vorzugsweise wird Schritt d) unter Rückfluss bei der Siedetemperatur der Lösung oder der Suspension des Produkts aus Schritt c) erhitzt. In der Regel beträgt die Temperatur, auf die das Produkt aus Schritt c) erhitzt wird, 70 bis 140 °C, bevorzugt 90 bis 120 °C, insbesondere 90 bis 115 °C. Das Erhitzen in Schritt d) kann, je
30 nach Bedarf, über mehrere Stunden oder mehrere Tage durchgeführt werden, z.B. 2 Stunden bis 14 Tage, insbesondere 1 Tag bis 8 Tage.

Das Isolieren und ggf. das Aufreinigen des Azulens oder des Azulenderivats der Formel (II), das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt wird, kann mit bekannten
35 Techniken erfolgen.

Als vorteilhaft hat es sich erwiesen, das Azulen oder Azulenderivat der Formel (II) mit Hilfe einer Wasserdampfdestillation aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren, das aus dem Schritt c), ggf. in Kombination mit dem nachfolgenden Schritt d) erhalten wird.

- 5 Aus dem erhaltenen Wasserdampfdestillat kann die Verbindung der Formel (II) mittels Extraktion gewonnen werden. Allerdings müssen bei einer einfachen Wasserdampfdestillation große Volumina an Wasser-Kondensat gesammelt und anschließend extrahiert werden. Effizienter kann die Isolation der Verbindung der Formel (II) durch Einsatz einer Wasserdampfdestillation unter gleichzeitiger Extraktion des Produktes
10 mit einem organischen Lösungsmittel erreicht werden (z.B. Hünig et al., „Arbeitsmethoden in der organischen Chemie“, Verlag Lehmanns, Berlin 2006, Kapitel 4.4). Hier wird das Kondensat aus der Wasserdampfdestillation kontinuierlich mit einem organischen Lösungsmittel in Kontakt gebracht, und kann anschließend an die Extraktion rückgeführt werden. Dadurch kann die Wasserdampfdestillation bis zur vollständigen Isolierung des
15 gebildeten Produkts kontinuierlich durchgeführt werden, während die Extraktion parallel dazu ebenfalls kontinuierlich ablaufen kann.

Als organisches Lösungsmittel für die Extraktion, insbesondere die gleichzeitige Extraktion während der Wasserdampfdestillation kann beispielsweise ein Alkan eingesetzt werden, z.B.
20 Hexan. Isohexan ist z.B. wegen der geringeren Neurotoxizität gegenüber n-Hexan als ebenfalls brauchbarer Alternative zu bevorzugen

Eventuell im organischen Lösungsmittel verbleibende Reste von Pyridin oder Pyridinderivaten können durch Ausschütteln mit wässriger Mineralsäure, wie z.B. wässrige
25 HCl, problemlos entfernt werden.

Der Extraktion, insbesondere kombinierten Wasserdampfdestillation und Extraktion können sich, falls notwendig, weitere Reinigungsschritte anschließen. Eine weitere Reinigung kann beispielsweise durch Chromatographie erfolgen. Diese kann für eine Verbindung der Formel
30 (II) beispielsweise mit Isohexan als mobile Phase durchgeführt werden. Als stationäre Phase kann beispielsweise Aluminiumoxid (basisch II) dienen.

Die Bereitstellung eines hochreinen Produkts der Formel (II), insbesondere Azulen, kann ggf. durch Vakuumsublimation unterstützt werden. Diese kann beispielsweise bei 200 mbar und
35 75°C durchgeführt werden.

Die Synthese von Verbindungen der Formel (II) wird durch den erfindungsgemäßen Einsatz von sekundären cyclischen Aminen erheblich vereinfacht. Die Aufarbeitung über eine Wasserdampfdestillation verbunden mit einer kontinuierlichen Extraktion, bevorzugt mit Isohexan, führt zu einem weiteren Fortschritt. So wird die z.B. die Handhabung größerer Laboransätze erheblich verbessert und ein unkritisches Hochskalieren in der Technik gestattet.

Beispiele

Analytik

IR-Spektren wurden auf einem Perkin Elmer 1420 Ratio Recording Infrared Spektrometer, FT 1000 aufgenommen.

UV Ais-Spektren wurden mittels eines Varian Cary 5000 und Bruins Omega 20 gemessen.

Zur Messung der Fluoreszenzspektren diente ein Varian Eclipse.

NMR-Spektroskopie wurde an einem Varian Vnmrs 600 (600 MHz) durchgeführt.

Die Massenspektrometrie wurde an einem Gerät der Firma Finnigan, Modell MAT 95 durchgeführt.

Fluoreszenzquantenausbeuten wurden wie von H. Langhals, J. Karolin und L. B.-Å. Johansson in *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1998**, 94, 2919-2922 beschrieben bestimmt.

Beispiel 1 (Pyrrolidin als Amin)

Unter Stickstoff wurde 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (20,3 g, 100 mmol) mit trockenem Pyridin (120 mL) 4 h unter mechanischem Rühren auf 90°C erhitzt (Bildung eines voluminösen Niederschlags, zunächst farblos, später gelblich und zuletzt braun), auf 0°C abgekühlt, langsam tropfenweise mit einer Lösung von Pyrrolidin (18,1 mL, 220 mmol) in 30 mL trockenem Pyridin versetzt (Aufklärung und intensive Rotfärbung), 16 h bei Raumtemperatur gerührt, mit frisch destilliertem Cyclopentadien (8,68 mL, 105 mmol) und dann mit einer Lösung von Natrium (2,30 g, 100 mmol) in Methanol (40,0 mL) langsam tropfenweise versetzt, 16 h bei Raumtemperatur gerührt, über eine Vigreuxkolonne (30 cm, Bad bis 130°C) bis zu einer Kopftemperatur von 95°C eingeeengt, auf Raumtemperatur abgekühlt, mit trockenem Pyridin (200 mL) versetzt, 6d unter Rückfluss gekocht (Bad 135°C), auf Raumtemperatur abgekühlt und mit destilliertem Wasser (200 mL) versetzt. Es wurde ein Phasenteiler mit Rückflusskühler aufgesetzt mit einem Sammelkolben mit Isohexan (300 mL)

und das Reaktionsgefäß mit destilliertem Wasser gefüllt (300 mL). Der Phasenteiler wurde zudem zur Hälfte mit Wasser und Isohexan gefüllt. Der Ansatz wurde unter Rückfluss erhitzt (Bad 125°C) wie auch das Isohexan, so dass eine Wasserdampfdestillation mit einer kontinuierlichen Extraktion mit Isohexan verbunden war. Es wurde so lange Azulen extrahiert, bis das überlaufende Isohexan farblos war. Die tiefblaue Isohexan-Phase wurde mit 2 M wässriger HCl (3 x je 100 mL), mit destilliertem Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt, chromatographisch gereinigt (Al₂O₃ basisch Akt. II, Isohexan, erste, intensiv blaue Bande), durch eine D5-Glasfritte filtriert und zur Trockene eingedampft.

- 10 Ausbeute 4,6 g (36%) schwarz-blaue Blättchen;
Schmelzpunkt 99-100°C (Lit.: 99-100°C; K. Hafner, K.-P. Meinhardt, *Org. Synth.* **1984**, 62, 134-137);
 R_f (Al₂O₃ neutral, Isohexan): 0,67;
IR (ATR): ν = 3075,8 (vw), 2958,5 (vw), 2923,8 (w), 2853,8 (vw), 1816,3 (w), 1641,8 (br),
15 1569,9 (w), 1530,5 (w), 1475,8 (m), 1452,3 (w), 1437,8 (w), 1389,2 (w), 1296,0 (w), 1260,8 (vw), 1204,3 (m), 1151,9 (vw), 1051,7 (w), 1012,2 (w), 984,2 (w), 965,0 (m), 952,1 (m), 897,3 (w), 823,6 (w), 792,2 (w), 755,0 (vs), 725,3 (s), 674,3 cm⁻¹ (m);
'H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 27°C, TMS): δ = 7.18 (t, ³J_(H,H) = 9,8 Hz, 1 H, CH_{arom.}), 7,41 (d, ³J_(H,H) = 3,7 Hz, 2 H, CH_{arom.}), 7,60 (t, ³J_(H,H) = 9,9 Hz, 1 H, CH_{arom.}), 7,92 (t, ³J_(H,H) = 3,7 Hz, 1
20 H, CH_{arom.}), 8,36 (d, ³J_(H,H) = 9,1 Hz, 2 H, CH_{arom.});
UV/Vis (CHCl₃): $\lambda_{\max}$ (E_{rel}) = 327,40 (0,71), 340,60 (1,00), 353,20 (0,21), 579,20 (0,08).
MS (DEI⁺/70 eV) m/z (%): 129,1 (7) [M^+ + H], 128,1 (100) [M^+], 127,0 (16) [M^+ - H], 126,0 (7) [M^+ - 2H], 102,0 (10), 84,9 (1), 82,9 (2), 81,9 (1), 78,0 (1), 76,0 (2), 75,0 (3), 74,0 (4), 63,0 (3), 51,0 (1), 50,0 (2), 50,0 (2), 50,0 (2), 50,0 (2), 43,0 (1);
25 HRMS (C₁₀H₈): Ber. m/z : 128,0626, Gef. m/z : 128,0626, Δ = 0,0 mmu;
C₁₀H₈ (128,17) Ber. C 93,71, H 6,29; Gef. C 93,03, H 6,24.

Beispiel 2 (Piperidin als Amin)

- 30 Unter Stickstoff wurde 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (20,3 g, 100 mmol) mit trockenem Pyridin (120 mL) 4 h unter mechanischem Rühren auf 90°C erhitzt (Bildung eines voluminösen Niederschlags, zunächst farblos, später gelblich und zuletzt braun), auf 0°C abgekühlt, langsam tropfenweise mit einer Lösung von Piperidin (21,8 mL, 220 mmol) in 30 mL trockenem Pyridin versetzt (Aufklärung und intensive Rotfärbung), 16 h bei Raumtemperatur
35 gerührt, mit frisch destilliertem Cyclopentadien (8,68 mL, 105 mmol) und dann mit einer

Lösung von Natrium (2,30 g, 100 mmol) in Methanol (40,0 mL) langsam tropfenweise versetzt, 16 h bei Raumtemperatur gerührt, über eine Vigreuxkolonne (30 cm, Bad bis 130°C) bis zu einer Kopftemperatur von 95°C eingengt, auf Raumtemperatur abgekühlt, mit trockenem Pyridin (200 mL) versetzt, 6d unter Rückfluss gekocht (Bad 135°C), auf
5 Raumtemperatur abgekühlt und mit destilliertem Wasser (200 mL) versetzt. Es wurde ein Phasenteiler mit Rückflusskühler aufgesetzt mit einem Sammelkolben mit Isohexan (300 mL) und das Reaktionsgefäß mit destilliertem Wasser gefüllt (300 mL). Der Phasenteiler wurde zudem zur Hälfte mit Wasser und Isohexan gefüllt. Der Ansatz wurde unter Rückfluss erhitzt (Bad 125°C) wie auch das Isohexan, so dass eine Wasserdampfdestillation mit einer
10 kontinuierlichen Extraktion mit Isohexan verbunden war. Es wurde so lange Azulen extrahiert, bis das überlaufende Isohexan farblos war. Die tiefblaue Isohexan-Phase wurde mit 2 M wässriger HCl (3 x je 100 mL), mit destilliertem Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingengt, chromatographisch gereinigt (Al₂O₃ basisch Akt. II, Isohexan, erste, intensiv blaue Bande), durch eine D5-Glasfritte filtriert und zur Trockene
15 eingedampft.

Ausbeute 2,6 g (20%) schwarz-blaue Blättchen;

Schmelzpunkt 99°C (Lit.: 99-100°C; K. Hafner, K.-P. Meinhardt, *Org. Synth.* **1984**, 62, 134-137);

20 **Vergleichsbeispiel 1 (Diethylamin als Amin)**

Unter Stickstoff wurde 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (20,3 g, 100 mmol) mit trockenem Pyridin (120 mL) 4 h unter mechanischem Rühren auf 90°C erhitzt (Bildung eines voluminösen Niederschlags, zunächst farblos, später gelblich und zuletzt braun), auf 0°C abgekühlt, langsam tropfenweise mit einer Lösung von Diethylamin (23,0 mL, 220 mmol) in 30 mL
25 trockenem Pyridin versetzt (Aufklärung und intensive Rotfärbung), 16 h bei Raumtemperatur gerührt, mit frisch destilliertem Cyclopentadien (8,68 mL, 105 mmol) und dann mit einer Lösung von Natrium (2,30 g, 100 mmol) in Methanol (40,0 mL) langsam tropfenweise versetzt, 16 h bei Raumtemperatur gerührt, über eine Vigreuxkolonne (30 cm, Bad bis 130°C) bis zu einer Kopftemperatur von 95°C eingengt, auf Raumtemperatur abgekühlt, mit
30 trockenem Pyridin (200 mL) versetzt, 6d unter Rückfluss gekocht (Bad 135°C), auf Raumtemperatur abgekühlt und mit destilliertem Wasser (200 mL) versetzt. Es wurde ein Phasenteiler mit Rückflusskühler aufgesetzt mit einem Sammelkolben mit Isohexan (300 mL) und das Reaktionsgefäß mit destilliertem Wasser gefüllt (300 mL). Der Phasenteiler wurde zudem zur Hälfte mit Wasser und Isohexan gefüllt. Der Ansatz wurde unter Rückfluss erhitzt
35 (Bad 125°C) wie auch das Isohexan, so dass eine Wasserdampfdestillation mit einer

kontinuierlichen Extraktion mit Isohexan verbunden war. Es wurde so lange Azulen extrahiert, bis das überlaufende Isohexan farblos war. Die tiefblaue Isohexan-Phase wurde mit 2 M wässriger HCl (3 x je 100 mL), mit destilliertem Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt, chromatographisch gereinigt (Al_2O_3 basisch Akt. II, Isohexan, erste, intensiv blaue Bande), durch eine D5-Glasfritte filtriert und zur Trockene eingedampft.

Ausbeute 1,6 g (12%) schwarz-blaue Blättchen;

Schmelzpunkt 99°C (Lit.: 99-100°C; K. Hafner, K.-P. Meinhardt, *Org. Synth.* **1984**, 62, 134-137);

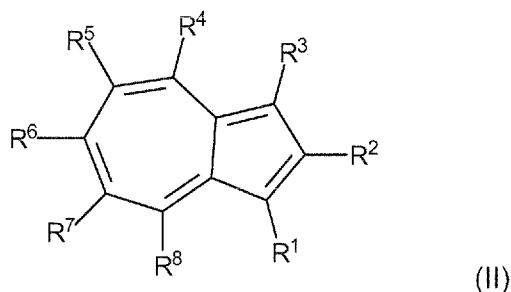
Vergleichsbeispiel 2 (Diisopropylamin als Amin)

Bei Verwendung von Diisopropylamin (220 mmol) bei ansonsten gleichen Bedingungen wie Vergleichsbeispiel 1 konnte nach 5 d Refluxieren im finalen Syntheseschritt keine Bildung von Azulen festgestellt werden.

5

Patentansprüche

1. Ein Verfahren zur Synthese von Azulen oder eines Azulenderivats der allgemeinen Formel (II):



10

in der die Reste R^1 bis R^8 gleich oder verschieden voneinander sein können und unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, einem Halogenatom, einer Cyanogruppe, einem linearen Alkylrest, einem Rest $-(CH_2)_n$ -Phenyl, einem Rest $-(CH_2)_n$ -Pyridyl, einem Rest $-(CH_2)_n$ -Thiophen, wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist, einem Naphthalinrest, bei dem eine oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können oder einem Anthracenrest, bei dem eine oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können,

wobei der lineare Alkylrest ein Alkylrest mit mindestens einem und höchstens 37 C-Atomen ist, in dem eine bis 10 CH_2 -Einheiten unabhängig voneinander ersetzt sein können durch jeweils eine Carbonylgruppe, ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, ein Selenatom, ein Telluratom, eine cis- oder trans- $CH=CH$ -Gruppe, bei der eine CH-Einheit auch durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, eine acetylenische $C\equiv C$ -Gruppe, einen divalenten Phenylrest (z.B. einen 1,2-, 1,3- oder 1,4-Phenylrest), einen divalenten Pyridinrest, einen divalenten Thiophenrest, einen divalenten Naphthalinrest, bei dem eine oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können, oder einen divalenten Anthracenrest, bei dem ein oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können,

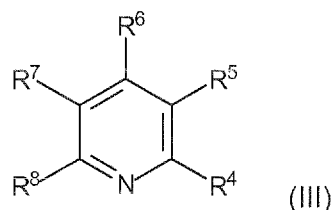
wobei bis zu 12 einzelne Wasserstoffatome der CH_2 -Gruppen in einem Alkylrest jeweils unabhängig voneinander auch am gleichen C-Atom ersetzt sein können durch ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, oder eine lineare Alkylkette mit bis zu 18 C-Atomen, bei der eine bis 6 CH_2 -Einheiten unabhängig voneinander ersetzt sein können durch jeweils eine

Carbonylgruppe, ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, ein Selenatom, ein Telluratom, eine cis- oder trans-CH=CH-Gruppe, bei der eine CH-Einheit auch durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, eine acetylenische C≡C-Gruppe, einen divalenten Phenylrest, einen divalenten Pyridinrest, einen divalenten Thiophenrest, einen divalenten Naphthalinrest, bei dem eine oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können, oder einen divalenten Anthracenrest, bei dem ein oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können und wobei bis zu 12 einzelne Wasserstoffatome der CH₂-Gruppen in der Alkylkette, die als Substituent am Alkylrest fungieren kann, unabhängig voneinander auch am gleichen C-Atomen ersetzt sein können durch jeweils ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, oder eine lineare Alkylkette mit bis zu 18 C-Atomen, bei der eine bis 6 CH₂-Einheiten unabhängig voneinander ersetzt sein können durch jeweils eine Carbonylgruppe, ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, ein Selenatom, ein Telluratom, eine cis- oder trans-CH=CH-Gruppe, bei der eine CH-Einheit auch durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, eine acetylenische C≡C-Gruppe, einen divalenten Phenylrest, einen divalenten Pyridinrest, einen divalenten Thiophenrest, einen divalenten Naphthalinrest, bei dem eine oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können, oder einen divalenten Anthracenrest, bei dem ein oder zwei CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können,

und wobei gegebenenfalls zwei lineare Alkylreste wie vorstehend definiert, die sich an unterschiedlichen Positionen R¹ bis R³ oder R⁴ bis R⁸ befinden, unter Bildung eines Rings miteinander verknüpft sein können;

wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

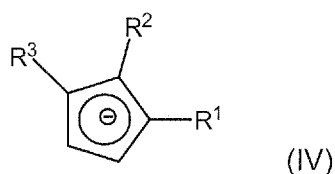
a) Quaternisierung des im Ring enthaltenen Stickstoffatoms von Pyridin oder eines Pyridinderivats der Formel (III)



in der die Reste R⁴ bis R⁸ wie vorstehend für Formel (II) definiert sind, unter Bildung eines Pyridinium-Kations;

b) Reaktion des Pyridinium-Kations mit einem sekundären Amin;

c) Umsetzen des Reaktionsprodukts aus b) mit einem Cyclopentadienyl-Anion oder einem Anion eines Cyclopentadienylderivats der Formel (IV)



5

in der die Reste R^1 bis R^3 wie vorstehend für Formel (II) definiert sind;

dadurch gekennzeichnet, dass als sekundäres Amin in Schritt b) ein cyclisches Amin mit der Gruppe $-NH-$ als Bestandteil eines heterocyclischen Rings verwendet wird.

10 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Reste R^1 bis R^8 in Formel (II) unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, C_1-C_6 Alkyl, oder $(C_1-C_6 \text{ Alkyl})-O-$, und die Reste R^4 bis R^8 in Formel (III) und die Reste R^1 bis R^3 in Formel (IV) entsprechend definiert sind.

15 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Reste R^1 bis R^8 in Formel (II) für Wasserstoff stehen, und die Reste R^4 bis R^8 in Formel (III) und die Reste R^1 bis R^3 in Formel (IV) entsprechend definiert sind.

20 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei bei der Quaternisierung in Schritt a) das Stickstoffatom der Verbindung der Formel (III) unter Bildung eines Pyridinium-Kations mit einem Substituenten, ausgewählt aus $-CN$ und eine 2,4-Dinitrophenylgruppe verbunden wird.

25 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das sekundäre cyclische Amin 4 bis 6 Ringatome aufweist.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das sekundäre cyclische Amin neben der Gruppe $-NH-$ als Bestandteil des heterocyclischen Rings kein weiteres Heteroatom unter den Ringatomen enthält.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das sekundäre cyclische Amin ausgewählt ist aus Piperidin, Pyrrolidin, Aziridin und Gemischen daraus.
- 5 8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei es sich bei dem sekundären cyclischen Amin um Pyrrolidin handelt.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei das Verfahren im Anschluss an Schritt c) noch einen Schritt d) des Erhitzens eines Produkts umfasst, das in Schritt c) durch
- 10 die Anbindung eines Cyclopentadienyl-Anions oder eines Anion eines Cyclopentadienylderivats der Formel (IV) an das Reaktionsprodukt aus b) gebildet wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei das Verfahren weiter den Schritt des Isolierens der Verbindung (II) unter Einsatz einer Wasserdampfdestillation unter
- 15 gleichzeitiger Extraktion der Verbindung der Formel (II) mit einem organischen Lösungsmittel umfasst.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/070927

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07C1/32 C07C13/52
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZERONG WANG: "Ziegler-Hafner Synthesis", COMPREHENSIVE ORGANIC NAME REACTIONS AND REAGENTS, 15 September 2010 (2010-09-15), pages 3139-3143, XP002717717, Seite 3140, erstes Reaktionsschema von oben;	1-10
A	----- KLAUS HAFNER ET.AL.: "Azulene", ORG. SYNTH., vol. 62, 1984, pages 134-137, XP002717718, cited in the application Reaktionsschema auf Seite 134; ----- -/-	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 December 2013

Date of mailing of the international search report

14/01/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kleidernigg, Oliver

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/070927

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KARL ZIEGLER ET.AL.: "Eine rationelle Synthese des Azulens", ANGEW. CHEM., vol. 67, 1955, page 301, XP002717719, cited in the application Reaktionsschema auf Seite 301; -----	1-10

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. C07C1/32 C07C13/52
 ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07C

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	ZERONG WANG: "Ziegler-Hafner Synthesis", COMPREHENSIVE ORGANIC NAME REACTIONS AND REAGENTS, 15. September 2010 (2010-09-15), Seiten 3139-3143, XP002717717, Seite 3140, erstes Reaktionsschema von oben; -----	1-10
A	KLAUS HAFNER ET.AL.: "Azulene", ORG. SYNTH., Bd. 62, 1984, Seiten 134-137, XP002717718, in der Anmeldung erwähnt Reaktionsschema auf Seite 134; ----- -/-	1-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert,
aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach
dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-
scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer
anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden
soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie
ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,
eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach
dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum
oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der
Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der
Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden
Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung
kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf
erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung
kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet
werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren
Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und
diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Dezember 2013

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14/01/2014

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kleidernigg, Oliver

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	KARL ZIEGLER ET.AL.: "Eine rationelle Synthese des Azulens", ANGEW. CHEM., Bd. 67, 1955, Seite 301, XP002717719, in der Anmeldung erwähnt Reaktionsschema auf Seite 301; -----	1-10