

Chimia 51 (1997) 147–159
 © Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft
 ISSN 0009–4293

Die Geburt einer Struktur

Zur 60. Wiederkehr der Aufstellung der Azulenformel durch *Pfau* und *Plattner*

Teil 2^{a)}

Hans-Jürgen Hansen*

Abstract. The historical way is described, how *Pfau* and *Plattner* arrived at the right formula of the azulenes. Starting from the ketone fraction of vetiver oil, they were able to separate from this fraction two sesquiterpenoid bicyclic ketones which they named α - and β -vetivone. Especially β -vetivone attracted their attention, since itself as well as reduced forms of it gave, on dehydrogenation at high temperature in the presence of sulfur, selenium or palladium on charcoal, a new type of azulene which they called vetivazulene. Dehydrogenation experiments with a new compound that had originally been synthesized by *W. Hückel et al.* and possessed an anellated five-seven ring system led also to blue azulenes. This observation together with a number of further results allowed *Pfau* and *Plattner* to assign the right structure also to vetiv- and guaiazulene. Degradation experiments with β -vetivone and reduced forms of it suggested to assume a corresponding hydroazulene skeleton also for β -vetivone. 30 years later, *J.A. Marshall et al.* showed that the structure of β -vetivone had to be changed into a spiro[4.5]decane ring system, showing the same symmetry properties as the originally proposed *cis*-fused hydroazulene system.

Um weiter in die Konstitution der Azulene einzudringen, wird man in erster Linie trachten müssen, die Konstitution derjenigen Sesquiterpenverbindungen aufzuklären, die bei der Dehydrierung ein Azulen liefern.
 Leopold Ruzicka, 1931

Die Lösung – ein neues Ringsystem

Zweifellos, *Ruzicka* und seine Mitarbeiter hatten mit ihren Untersuchungen an Sesquiterpenen und den bei Dehydrierungsversuchen auftretenden Azulenen den Rahmen für zukünftige Arbeiten gesetzt, der am deutlichsten in der oben gemachten und schon im Teil 1 erwähnten Aussage zum Ausdruck kommt [52].

*Korrespondenz: Prof. Dr. H.-J. Hansen
 Organisch-chemisches Institut der Universität
 Winterthurerstrasse 190
 CH-8057 Zürich

^{a)} Dieser zweite Teil stellt die direkte Fortsetzung des ersten Teils dar (vgl. *Chimia* 1996, 50, 489). Schemata und Figuren sowie Literaturzitate und Anmerkungen werden dementsprechend fortlaufend nummeriert.

Dessen sind sich auch *Pfau* und *Plattner* bei ihren Untersuchungen bewusst. Dabei folgen sie insbesondere noch einer weiteren Überlegung aus derselben Arbeit von *Ruzicka* und *Haagen-Smit* [52], die sie in ihrer grundlegenden Veröffentlichung 'Über die Konstitution der Azulene' [12] wörtlich wiedergeben: *Es gewinnen dadurch Bestrebungen, die Konstitution des Guajols und des Kesselalkohols aufzuklären, sehr an Bedeutung, einmal infolge ausgezeichneten Kristallisationsvermögens dieser Sesquiterpenalkohole und dann auch Dank des relativ glatten Überganges derselben in ein Azulen* [Anm. 30].

Impetus der Arbeiten von *Pfau* und *Plattner* war aber die Beobachtung, dass bei der Dehydrierung gewisser Sesquiterpenalkohol-Fractionen des Vetiveröls (Anm. 31) mit Selen ein Azulen erhalten worden war, dessen Derivate mit denjenigen des S-Gua-

jazulens grosse Ähnlichkeit aufwiesen, aber mit diesen nicht identisch waren. Sie gaben diesem Isomeren des S-Guajazulens deshalb in Anlehnung an *Ruzickas* Empfehlungen [27] (vgl. auch *Anm. 11*) den Namen Vetivazulene. Dabei wurde Vetivazulene nicht nur über sein Pikrat und Styphnat, sondern neu auch als Additionsverbindung mit 1,3,5-Trinitrobenzol als Trinitrobenzolat und mit 2,4,6-Trinitrotoluol als Trotylat charakterisiert (Anm. 32). Allgemein bemerken die Forscher dazu [12], dass sich Styphnate infolge ihrer Löslichkeit und Zersetzlichkeit nur schlecht zur Identifizierung von Azulenen eignen und Gleiches, wenn auch eingeschränkt, für ihre Pikrate gilt. Demgegenüber zeichnen sich die Trinitrobenzolate und Trotylate der Azulene durch Stabilität und gutes Kristallisationsverhalten aus. Später kommen den Autoren diese Eigenschaften bei der Isolierung und Reinigung der Stammverbindung der Azulene aus Dehydrierungsgemischen zugute [64]. Eine erneute Überprüfung von Azulenen aus verschiedenen Quellen mit diesen verbesserten Identifizierungsmöglichkeiten ergab, dass Eucazulene (gewonnen durch Dehydrierung von Eucalyptusöl-Fractionen, die in der Hauptsache aus Aromadendren bestanden; vgl. *Anm. 33*), Gurjunazulene (gewonnen durch Dehydrierung von vergleichsweise reinen Gurjunen-Fractionen) wie auch jene Azulenfraktionen, die viel früher schon bei der Dehydrierung von Patschuliöl und Geraniumöl erhalten worden waren, mit dem aus Guajol durch Dehydrierung mit Schwefel erhaltenen S-Guajazulene identisch waren. Dazu gesellte sich noch das Kessazulene, das bei der Dehydrierung von Kessylalkohol gebildet wird. Dessen Identität mit S-Guajazulene war allerdings bereits von *Ruzicka* und *Haagen-Smit* [52] nachgewiesen worden.

Ruzicka und *Rudolph* [27] hatten schon darauf hingewiesen, dass einer der wichtigsten Grundkörper der Sesquiterpene, das Cadalin, mit dem typischen Vertreter der Azulene (d.h. Guajazulene) isomer ist und bei der Dehydrierung mancher Sesquiterpenverbindungen mit Schwefel sich anstatt oder neben Cadalin ein blauer Körper bildet, dessen Pikrat die gleichen Ei-

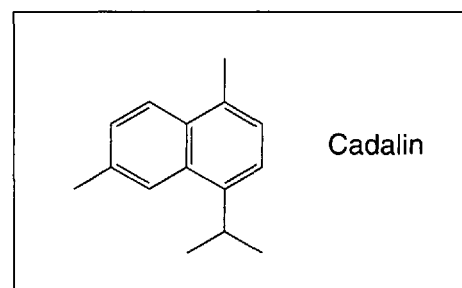




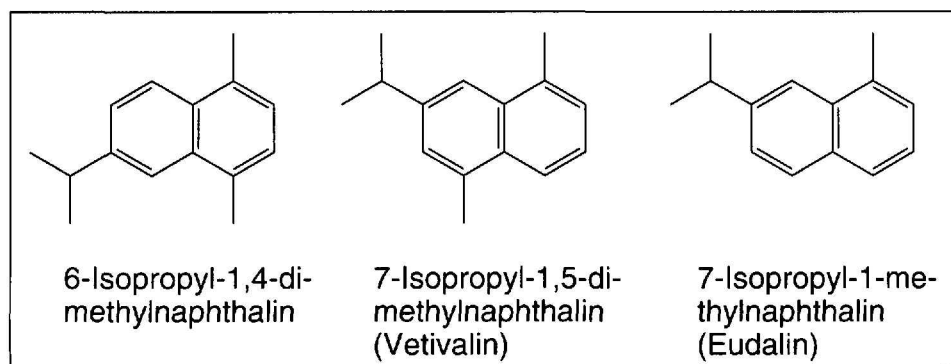
Fig. 5. Collage historischer Azulenproben und dem ersten Azulenmodell aus Aluminium der Gruppe P.A. Plattner an der ETH-Zürich; zusammengestellt von Edgar Heilbronner (hinten: Azulenmodell aus blau-eloziertem Aluminium mit H-Atomen aus Polyethylen; hintere mittlere Reihe: hinteres Röhrchen: Chamazulen-trinitrobenzolat, vorderes Röhrchen: Trotylat des ersten synthetischen Vetivazulens; vordere mittlere Reihe: Azulen in Cyclohexan, 1%-Lösung; vordere Reihe: hinten: Vetivazulen in Hexan, Mitte: Guajazulen, vorne: erste Azulenprobe)

genschaften besitzt wie dasjenige des S-Guajazulens (siehe [53]). G. Komppa berichtete dann 1933, dass bei der Dehydrierung von Ledol oder Leden mit Selen neben Cadalin auch ein nicht näher untersuchtes Azulen (Guajazulen) gebildet wird

[65] (Anm. 34; vgl. auch [63]). Es lag also auf der Hand, zu untersuchen, wie sich S-Guajazulen bei Dehydrierungstemperaturen verhält. Beim Überleiten seiner Dämpfe über Silicagel bei 300° im Vakuum erhielten Pfau und Plattner zwar in ziem-

lich guter Ausbeute Naphthalin-Kohlenwasserstoffe, doch handelte es sich um Gemische, die offenbar durch Wanderung der Alkylgruppen entstanden waren. Immerhin zeigten die Versuche, dass Azulenkörper sich thermisch in Naphthalinderivate umlagern können (Anm. 35).

Weitere Teile dieses Azulenstrukturpuzzles ergaben sich aus der Beobachtung, dass die Dehydrierung eines mit Iodwasserstoff und rotem Phosphor gekochten Guajols mit Schwefel neben S-Guajazulen in geringer Menge ein Naphthalinderivat ergab, das sich als Isomeres des Cadalins erwies. Mischproben seines Trinitrobenzols sowie Pikrats mit denjenigen von 6-Isopropyl-1,4-dimethylnaphthalin, das von Ruzicka und Mitarbeitern in einem ganz anderen Zusammenhang kurz zuvor auf eindeutigem Wege herge-



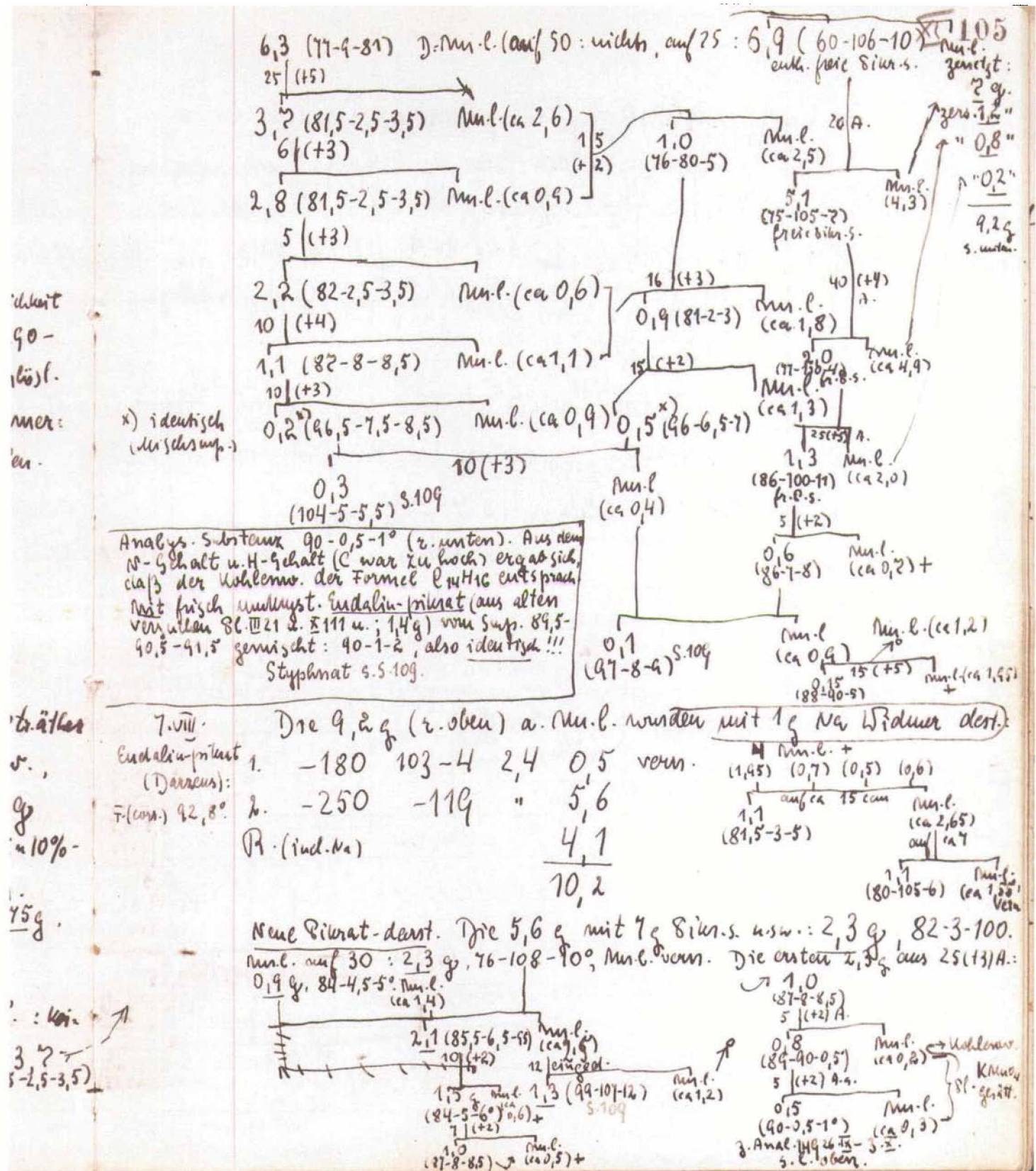


Fig. 6. Seite aus dem Laborjournal von A.S. Pfau (Bd. XI, S. 105) die Isolierung und Identifizierung von Eudalin-pikrat behandelnd

stellt worden war [69], führten zu keiner Schmelzpunktsdepression. Darüber hinaus lieferten Dehydrierungsversuche von Vetiveröl-Abkömmlingen (*vide infra*), nach Phosphorsäurebehandlung der Reaktionsgemische zur Entfernung des Vetivazulens, Naphthalin-Fractionen, aus denen sich in mühseliger Kristallisationsar-

beit endlich ein weiteres Isomeres des Cadalins – von Pfau und Plattner Vetivalin genannt – und Eudalin, einem häufigen Begleiter von Sesquiterpen-Dehydrierungen, rein erhalten liessen. Fig. 6, die eine Seite aus dem Laborjournal von Pfau (Bd. XI, S. 105; Dehydrierungsversuch von Vetiven-Fractionen mit Selen vom 16.

Mai 1932) wiedergibt und die Gewinnung von Eudalin-pikrat aus dem Vetivalenanteil zum Inhalt hat, verdeutlicht die akribische Kristallisationsarbeit von Pfau. Die Strukturaufklärung des damals noch unbekanntes Vetivalins musste nicht zu Ende geführt werden, denn 1933 berichteten Ruzicka und Mitarbeiter in der schon ge-

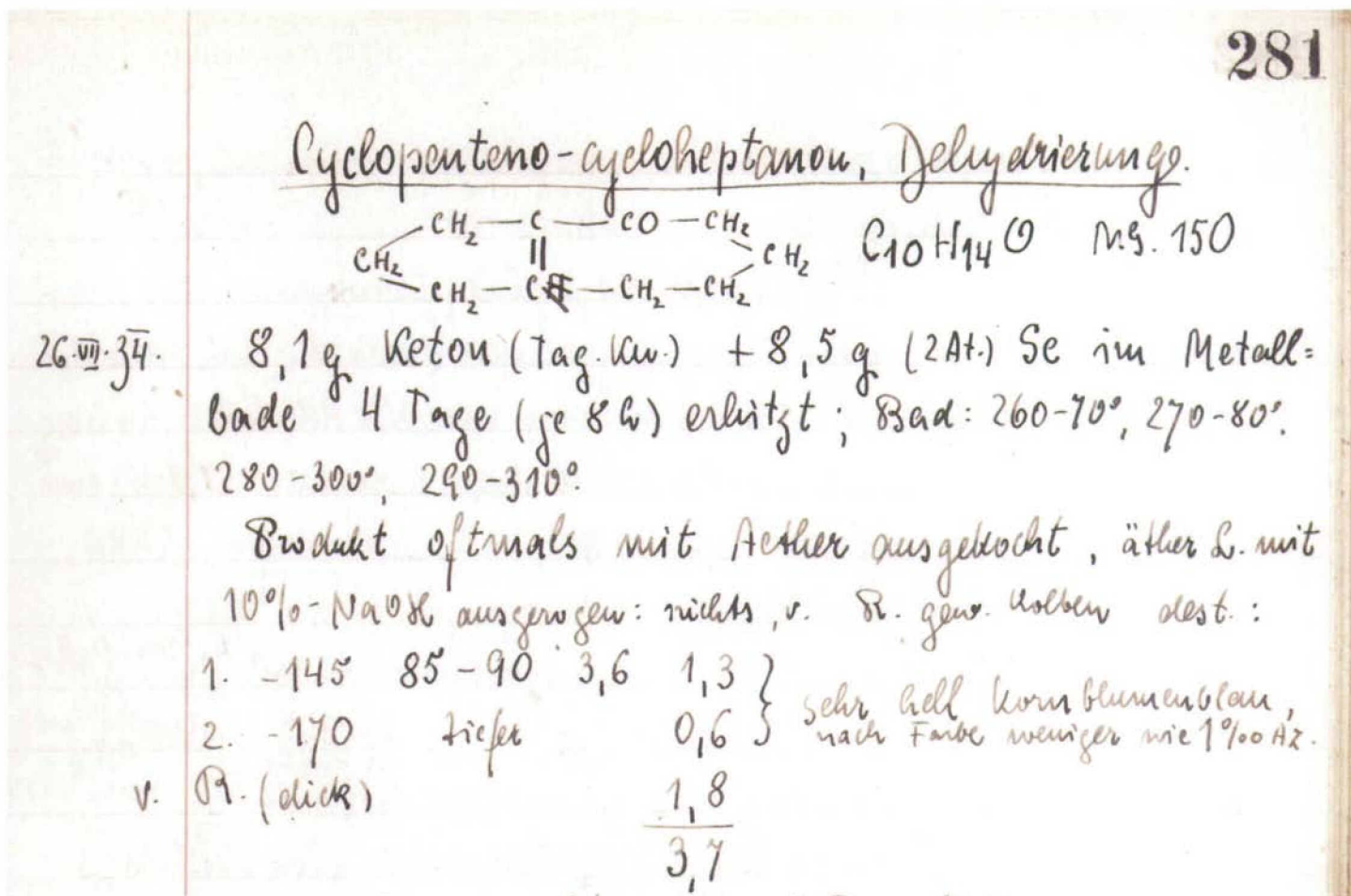
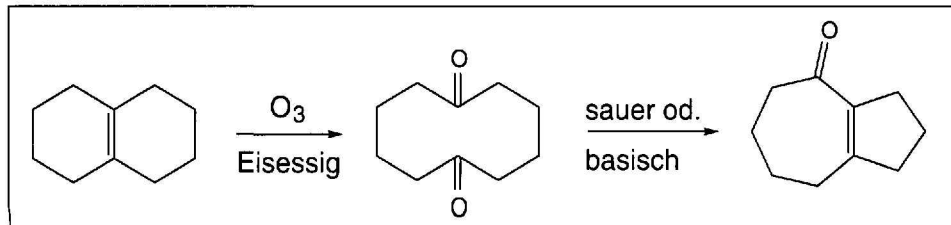
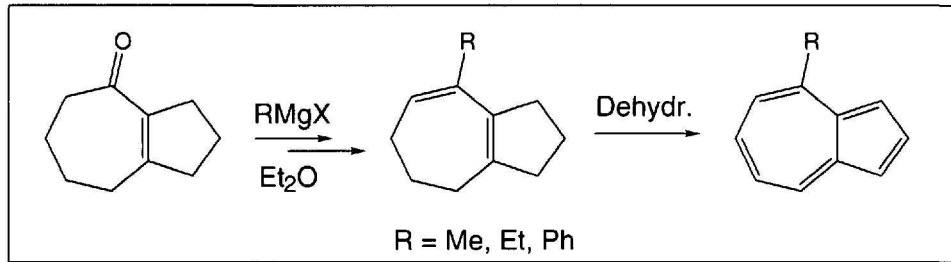


Fig. 7. Ausschnitt aus dem Laborjournal von A.S. Pfau (Bd. XIII, S. 281), der den ersten Dehydrierungsversuch mit Bicyclo[5.3.0]dec-1(7)-en-2-on wiedergibt, der in sehr geringer, visuell bestimmter Ausbeute zum Azulen selbst führte

Schema 2



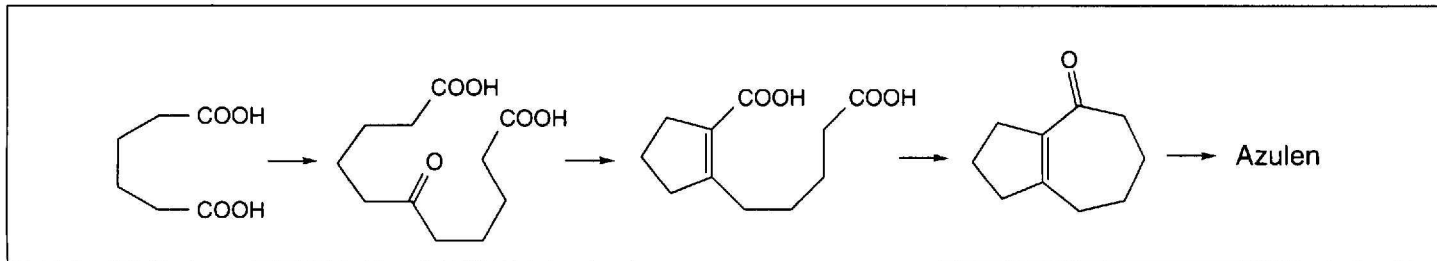
Schema 3



nannten Arbeit [69] auch über die gezielte Synthese von 7-Isopropyl-1,5-dimethylnaphthalin, dessen Additionsverbindungen sich in allen Belangen als identisch mit denen des Vetivalins erwiesen. Somit waren wenigstens die Strukturen der die Azulene begleitenden isomeren Naphthalinderivate aufgeklärt, die aber keine klare Aussage über die Azulenstruktur zuließen. Da Abbauprobe von β -Vetivon (*vide infra*) ein um ein C-Atom ärmeres Phenol ergeben hatten, dessen Struktur am Anfang aber noch unklar war, bestand die Möglichkeit, dass ursprünglich ein Siebenring vorgelegen haben könnte (Anm. 36).

Entscheidende weitere Hilfe kam von anderer Seite. Walter Hückel und seine Mitarbeiter waren schon Ende der 20er

Schema 4



Jahre beim Studium der Stereochemie bicyclischer Verbindungen auf $\Delta^9,10$ -Octalin gestossen, das sie im Gemisch mit anderen Octalinen bei der Wasserabspaltung mit Naphthalinsulfonsäure aus *cis*- α - und *cis*- β -Decalol erhielten [70]. Es liess sich als einziges tetrasubstituiertes Olefin aus dem Gemisch leicht als kristallines, blaues Nitroschlorid abtrennen und reinigen und durch Zerlegen des Nitroschlorids mit Natriummethylat in Methanol wieder rein zurückgewinnen. Die Ozonolyse der C(9),C(10)-Doppelbindung in Eisessig bot die Möglichkeit, in die noch kaum bekannte Cyclodecan-Reihe vorzustoßen, die auf anderen Wegen nur schwer zugänglich war (vgl. [71]). Allerdings erwies sich das so in guter Ausbeute erhältliche Cyclodecan-1,6-dion als heikel, da es sich sowohl in basischer als auch in saurer Lösung leicht in ein um ein Mol Wasser ärmeres, ungesättigtes Monoketon umlagerte, dem *Hückel* und Mitarbeiter versuchsweise die Struktur des Bicyclo[5.3.0]dec-1(7)-en-2-ons zuwies, im Hinblick auf die Möglichkeit, dass das Cyclodecan-1,6-dion leicht eine intramolekulare *Claisen*-Kondensation eingehen könnte (Schema 2). Vier Jahre später gelang *Hückel* und seinen Mitarbeitern nicht nur die Umwandlung des Diketons in Cyclodecan [72], sondern auch der eindeutige Beweis für die postulierte Struktur seines intramolekularen Kondensationsproduktes [73]. Wörtlich heisst es gleich am Anfang der Arbeit von *Hückel* und *Schnitzspahn*: *Vermutlich leitet es sich (das in Frage stehende Keton) also von einem bicyclischen kondensierten Ringsystem ab, in welchem ein Fünf- und ein Siebenring miteinander verknüpft sind; der Grundkohlenwasserstoff wäre als Cyclopentano-cycloheptan oder nach A. v. Baeyer's Nomenklatur als Bicyclo-(0,3,5)-dekan zu bezeichnen. Es ist zu erwarten, daß er ebenso wie das ihm isomere Dekalin [Cyclohexano-cyclohexan oder Bicyclo-(0,4,4)-dekan] in einer *cis*- und einer *trans*-Form vorkommt; am Modell sind beide Formen spannungsfrei [Anm. 37]. Diese Feststellungen mussten wie elektrisierend auf *Pfau* und *Plattner* gewirkt haben, und in der Tat führt *Pfau* nur ein knappes Dreivierteljahr später das entscheidende erste Dehydrierungsexperiment aus. Fig. 7 zeigt den entsprechenden Ausschnitt aus seinem Laborjournal (Bd. XIII, S. 281). Zwar führt dieser Versuch nur zu einem 'kornblumenblauen' Destillat, das nach *Pfau*s visueller Analyse weniger als 1% Azulen enthält, aber ein späterer Versuch (Bd. XIII, S. 282; 10.10.1934) mit Cyclopentano-cycloheptanol und Schwefel als Dehydrierungsmittel ergibt ein tiefblaues*

4. Sektion für Chemie

Sitzung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft

Sonntag und Montag, 18. und 19. August 1935

Präsident: Prof. Dr. M. DUBOIX (Lausanne)

Aktuar: Dr. F. CHASTELLAIN (Lausanne)

1. H. RUPE (Basel). — *Die katalytische Reduktion des Amygdalins.*
Kein Referat eingegangen.

2. P. RUGGLI (Basel). — *Die chromatographische Adsorptions-Analyse wässriger Anilinfarbstoff-Lösungen.*
Kein Referat eingegangen.

3. AL. ST. PFAU et PL. PLATTNER (Genève). — *Über Naphthalen $C_{10}H_8$, den Grundkörper der natürlichen Azulene.*

Es wurde gefunden, dass sich die natürlichen Azulene von folgendem blauen Kohlenwasserstoff, der als Naphthalen bezeichnet wird, ableiten:

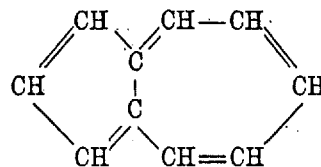


Fig. 8. Auszug aus den Verhandlungen der 116. Jahresversammlung der Schweiz. Naturforsch. Gesellschaft, 1935, mit der erstmalig veröffentlichten Azulenformel von *Pfau* und *Plattner*

Destillat. Allerdings gelingt es *Pfau* nicht, aus solchen tiefblauen Destillaten mit der üblichen Extraktionsmethode mit Phosphorsäure das Azulen zu isolieren. Mehr Erfolg hat *Pfau* bei der Dehydrierung von Äthylcyclopenteno-cyclohepten, das aus der Reaktion des bicyclischen Ketons mit Äthylmagnesiumbromid unter Wasserabspaltung hervorgeht (Schema 3). 4-Äthyl-naphthalen (= 4-Äthylazulen), wie es von *Pfau* noch in seinem Laborjournal genannt wird, ist somit das erste durch Synthese gewonnene und charakterisierte Azulen (Bd. XIII, S. 287; Versuch vom 20.2.1935). Ihm folgen die Herstellung von 4-Methylazulen (Bd. XIV, S. 124; Versuch vom 17.7.1935) und 4-Phenylazulen (*ibid.*; Versuch vom 29.7.1935) auf dem gleichen Weg. *Pfau* und *Plattner* sind sich jetzt vollkommen sicher, dass sie das Rätsel der Azulenstruktur gelöst haben und geben ihre Azulenformel an der Sitzung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, die im Rahmen der 116. Jahresversammlung der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft am 18. und 19. August 1935 abgehalten wird, bekannt (vgl. Fig. 8) [77]. Zu dieser Zeit ist ihnen die Isolierung des Grundkörpers noch nicht gelungen. *Plattner* nimmt sich dieser Aufgabe an. Nach einer ganzen Reihe von Kontrollversuchen findet er, dass sich das

Azulen selbst zu rasch in der Phosphorsäurelösung zersetzt, sich aber direkt aus den dunkelblauen Dehydrierungsdestillaten als Trinitrobenzol kristallisieren lässt. Mitte 1936 gelingt der entscheidende Versuch (vgl. Fig. 9). Wie er findet, verwittern die feinen Nadelchen des Trinitrobenzols rasch unter Verflüchtigung des Azulens. Weitere Versuche von *Plattner* zeigen, dass sich die Additionsverbindungen der Azulene und Naphthalen sehr leicht und schonend durch Chromatographie an Aluminiumoxyd nach *Brockmann* mit unpolaren Lösungsmitteln wie Cyclohexan, oder in besonderen Fällen auch Benzol, in ihre Komponenten zerlegen lassen, indem die polaren π -Akzeptorverbindungen am Start zurückbleiben und die unpolaren Azulene und Naphthalen durch die Säule wandern [64]. Diese elegante Methode der Zerlegung von Additionsverbindungen findet rasch Zuspruch auch bei anderen Forschern. Anfang 1937 wird die gelungene Synthese und Charakterisierung des Grundkörpers der Azulene, dessen 'tiefblaue, metallisch glänzende Blättchen' einen Schmelzpunkt von 98,5–99° besitzen, in *Helv. Chim. Acta* mitgeteilt [64].

Die Synthese der Stammverbindung der Azulene erlaubte es *Pfau* und *Plattner* auch, eine alte Beobachtung von *Johan-*

nes Wislicenus und seinem Mitarbeiter W. Hentzschel [69], auf die schon Semmler [15] aufmerksam gemacht hatte, zu deuten. Die genannten Autoren hatten nämlich bei der Synthese von Cyclopentanon durch trockene Destillation des Calciumsalzes der Adipinsäure im Nachlauf eine

'im Vacuum bei 30 mm Quecksilberhöhe zwischen 135 und 145° ohne wesentliche Zersetzung siedende Flüssigkeit erhalten, die 'ein bläuliches, in der Färbung an Römisch-Camillenöl erinnerndes Öl' darstellte. Bei der Nacharbeitung des Versuchs von Wislicenus und Hentzschel kön-

nen Pfau und Plattner tatsächlich Azulen im Nachlauf VIS-spektroskopisch nachweisen. Der von ihnen vorgeschlagene Bildungsweg des Azulens ist nachstehend angegeben (Schema 4) [64].

Die Substituentenpositionen am Azulenring des S-Guajazulens und des Vetivazulens liessen sich aufgrund der gesicherten Struktur der bei den Dehydrierungsexperimenten erhaltenen Naphthalinderivate nun ebenfalls festlegen, wenn angenommen wurde, dass den Sesquiterpenvorläufern ein Hydroazulenskelett zugrunde lag, das durch hypothetische Cyclisierung einer Farnesylkette gebildet werden kann. Bei der thermischen Umlagerung des Hydroazulen- in ein Hydro-naphthalinskelett müsste nur eine Methylgruppe eine 1,2-Wanderung eingehen. Diese abgeleiteten Strukturen für Guajazulen und Vetivazulen stellten sich als richtig heraus (Schema 5).

Die gezielte Synthese des Vetivazulens durch Buchner'sche Ringerweiterung von 2-Isopropyl-4,8-dimethylindan mit Diazoessigsäureester und Decarboxylierung sowie Dehydrierung der Reaktionsprodukte eröffnete den ersten breit anwendbaren Zugang zum Azulensystem durch Pfau und Plattner [60] (vgl. auch Anm. 29). So gelingt es Plattner und Wyss, ausgehend von 1,4-Dimethylindan, über den Buchner'schen Weg auch 1,4-Dimethylazulen herzustellen [79]. Zu dem gleichen Azulen gelangten Plattner und Lemay als sie aus Dihydroguajol Wasser abspalteten und das gebildete Dihydroguajen mit exocyclischer Lage der Doppelbindung der Ozonolyse unterwarfen [80]. Neben Aceton entstand dabei ein bicyclisches Keton der Summenformel C₁₂H₂₀O, das nach Hydrierung zum Alkohol, Wasserabspaltung und üblicher Dehydrierung mit Schwefel ebenfalls 1,4-Dimethylazulen lieferte. Erstmals wurden dabei nicht nur die Mischschmelzpunkte der Pikrate und Trinitrobenzolate der beiden Azulene zum Identitätsnachweis herangezogen, sondern auch ihre Absorptionsspektren im UV- und VIS-Bereich (vgl. auch [31]) verglichen. Sie erwiesen sich als vollkommen identisch [79][80]. Damit waren die Positionen der Methylgruppen im Guajazulen und im Hydroazulengerüst des Guajols festgelegt. Nur die Stellung der Isopropylgruppe am Siebenring des Guajols bzw. der (1-Hydroxy-1-methylethyl)-Gruppe am Siebenring des Guajols war noch nicht endgültig gesichert (Anm. 38).

Die Strukturaufklärung der Azulene durch Pfau und Plattner, insbesondere die des Vetivazulens, fand in stetem Wechselspiel mit den Arbeiten zur Struktur-

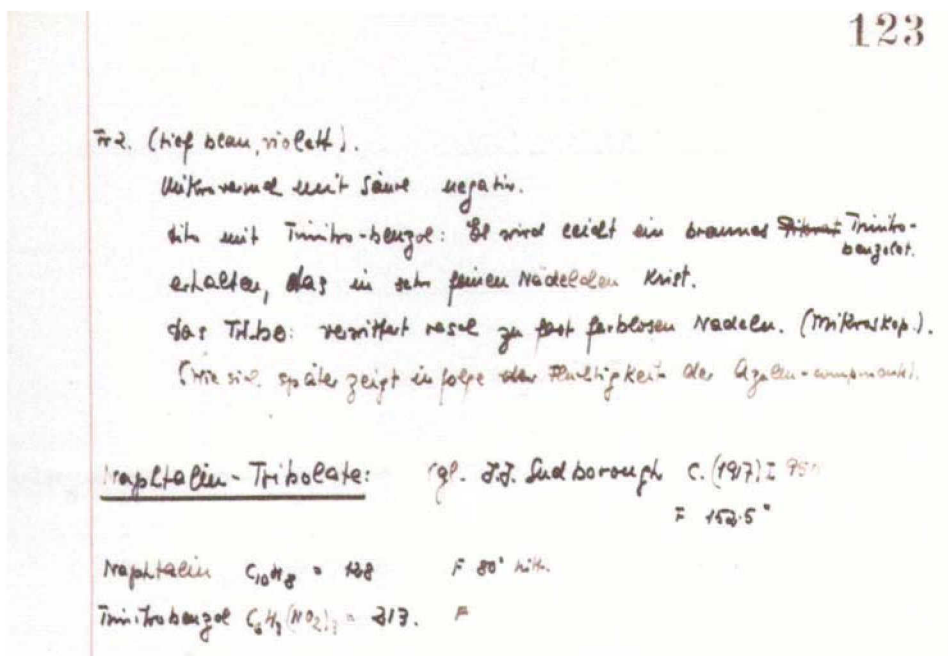
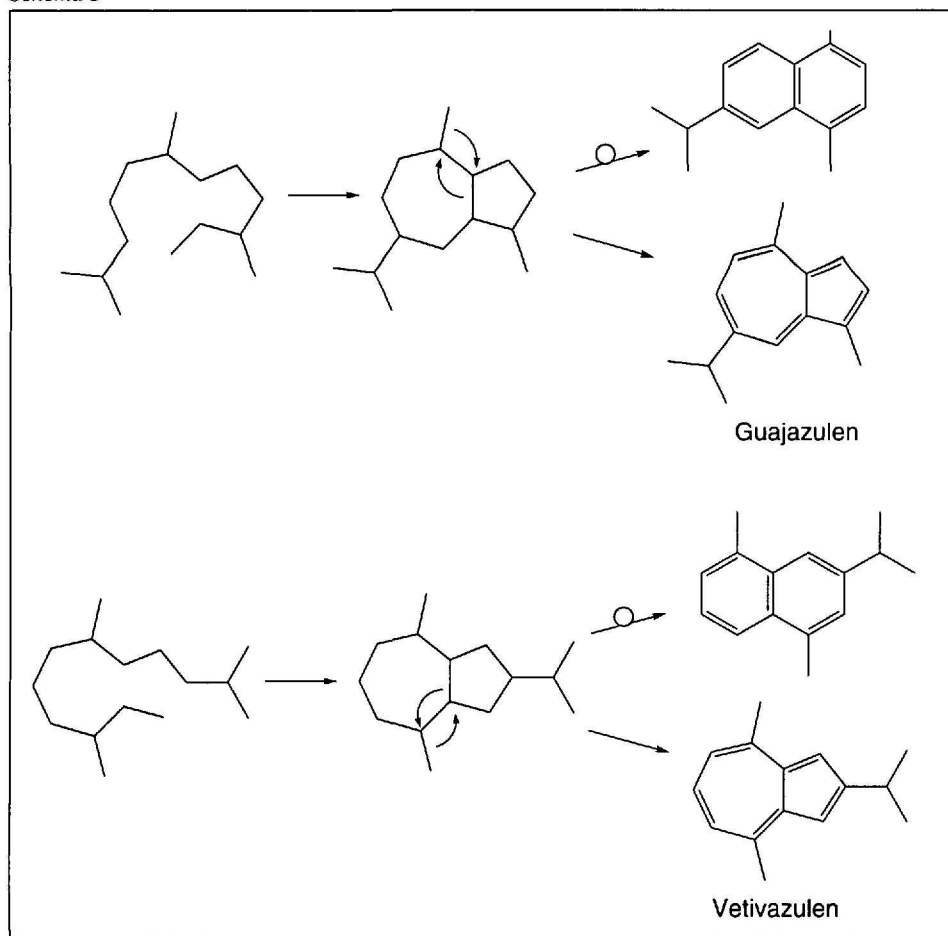


Fig. 9. Auszug aus dem Laborjournal von P. Plattner (Bd. VII, S. 123), in dem die erstmalige Isolierung des Azulen-trinitrobenzols angegeben wird

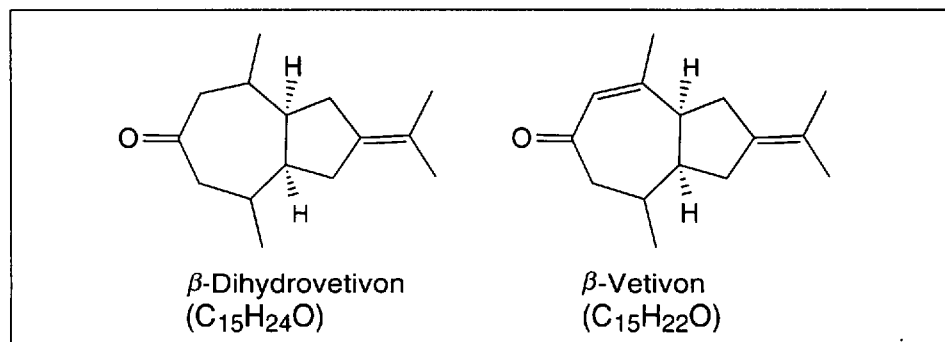
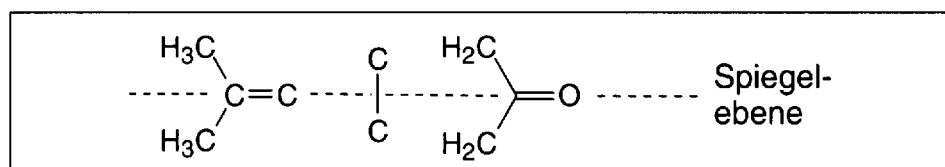
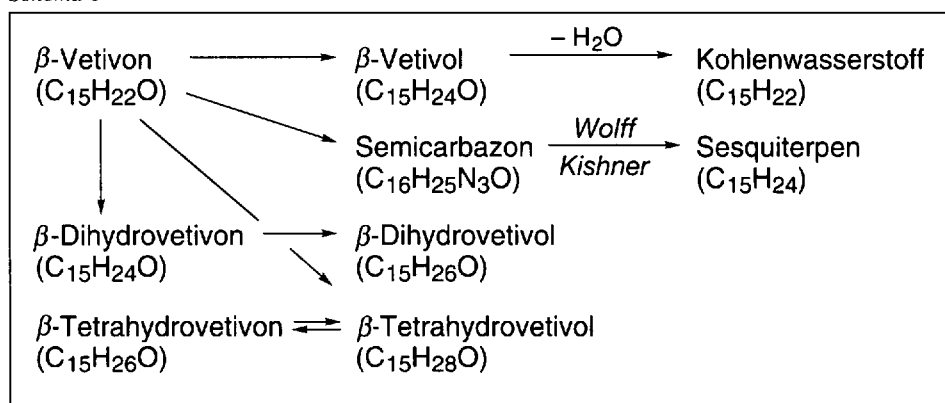
Schema 5



mittlung des β -Vetivons, dem Hauptlieferanten des Vetivazulens, statt. Dem waren mühsame Trennoperationen vorausgegangen. Durch mehrfach wiederholte Fraktionierung des Vetiveröls und einzelner seiner Destillate waren geruchsintensive Fraktionen erhalten worden, die kristalline Semicarbazone bildeten [90]. Erleichtert wurden die Arbeiten als man auf ein Verfahren von Girard und Sandulesco zurückgreifen konnte, bei dem neue wasserlösliche Semicarbazide mit quaternären Ammonium- sowie Pyridiniumgruppen es erlaubten, Aldehyde und Ketone via Semicarbazonebildung mit wässriger Phase zu extrahieren [91] (Anm. 39). Mit wässrigen Lösungen des Pyridiniumacetylhydrazids (von Girard 'réactif P' genannt) liess sich auf diese Weise dem Vetiveröl die Ketonanteile direkt entziehen. Die Trennung der Semicarbazone durch fraktionierte Kristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln blieb dennoch äusserst zeitraubend. Pfau und Plattner bemerken dazu [90]: *La purification du mélange de semicarbazones, en vue d'en séparer les constituants, présente des difficultés considérables, qu'il a été très long de surmonter.* Schliesslich erhielten sie ein einheitliches, linksdrehendes Semicarbazon mit konstantem Drehwert ($[\alpha]_D^{20} -71$; Eisessig) sowie ein zweites einheitliches, aber schwerer zu reinigendes, rechtsdrehendes Semicarbazon mit konstantem Drehwert ($[\alpha]_D^{20} +316$; Eisessig). Aus beiden Semicarbazonen liessen sich die reinen Ketone freisetzen, die sie β - bzw. α -Vetivon nannten. Das bei der Trennung zurückbleibende, rechtsdrehende Vetivongemisch erhielt den provisorischen Namen Isovetivon.

Aus der Molekularrefraktion beider Ketone, aus deren Verbrennungsanalyse sich beide Male die Summenformel $C_{15}H_{22}O$ ergab, liess sich ableiten, dass beide bicyclisch waren und eine ihrer C,C-Doppelbindungen sich in Konjugation zur Ketogruppe befand [91]. Letzterer Befund wurde gestützt durch die leichte Reduzierbarkeit beider Ketone mit Natrium in Ethanol zu entsprechenden Dihydrovetivolen der Zusammensetzung $C_{15}H_{26}O$. Für β -Vetivon ergab sich so das in Schema 6 dargestellte Gesamtbild der Reduktionsversuche. Von besonderer Bedeutung war dabei die Beobachtung, dass das durch katalytische Reduktion von β -Vetivon gewonnene β -Dihydro- und β -Tetrahydrovetivol optisch vollkommen inaktiv war, was auch für die daraus abgeleiteten 3,5-Dinitrobenzoate sowie für das aus dem β -Tetrahydrovetivol durch Chromsäure-Oxidation erhaltene β -Tetrahydrovetivol galt. Andererseits lieferte die Reduktion

Schema 6

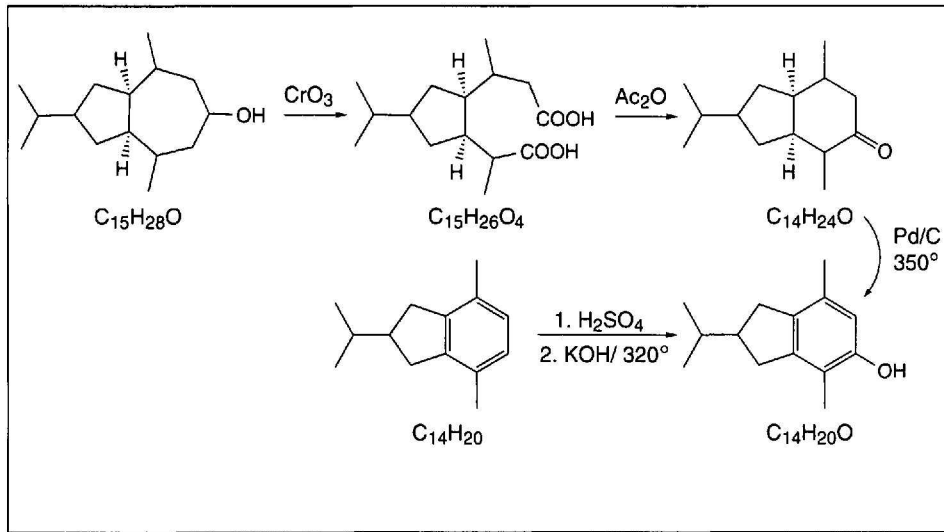


von β -Vetivon mit Natrium in Ethanol ein Isomerenmisch von β -Dihydrovetivolen, das leicht rechtsdrehend war. Darüber hinaus resultierte aus der Ozonolyse des optisch inaktiven β -Dihydrovetivols unter Bildung von Aceton ein optisch inaktives, bicyclisches Hydroxyketon der Summenformel $C_{12}H_{20}O_2$, das bei der Dehydratisierung mit Kaliumbisulfat wiederum ein optisch inaktives Keton der Bruttozusammensetzung $C_{12}H_{18}O$ lieferte. Der gleiche ozonolytische Abbau des leicht rechtsdrehenden β -Dihydrovetivol-Isomerenmisches ergab auf beiden Stufen linksdrehende Ketone. Alle reduzierten Formen des β -Vetivons liessen sich bei thermischer Dehydrierung mit Palladium/Kohle, Schwefel oder Selen in Vetivazulen und Vetivalin, letzteres meistens von Eudalin begleitet, überführen. Die Reduktion, Dehydratisierung und Selen-Dehydrierung des C_{12} -Ketons führte zu einem neuen Azulen ($C_{12}H_{12}$), dessen Farbeigenschaften (violett) dem des Vetivazulens ähnelten. Alle diese Beobachtungen veranlassten Pfau und Plattner zu den folgenden Feststellungen [91]: 1. Durch die katalytische Hydrierung des β -Vetivons zum β -Dihydro- und β -Tetrahydro-

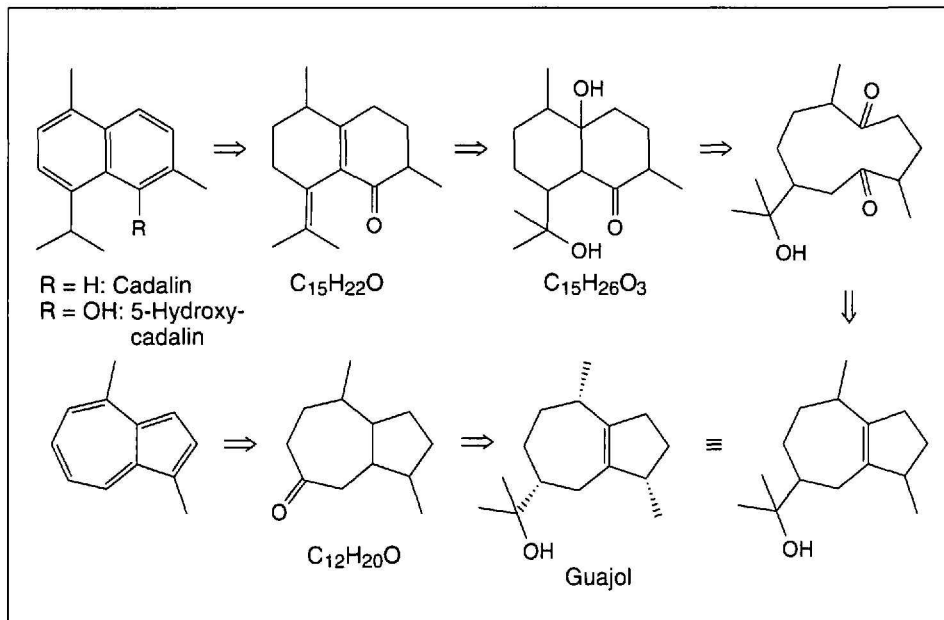
vetivol wird in den Produktmolekülen eine Symmetrieebene geschaffen, in der sich die gebildeten, ungleichen Substituenten (Isopropyl- und Hydroxygruppe) befinden, während die Methylgruppen und alle anderen Strukturelemente dazu spiegelbildlich angeordnet sein müssen. Damit ergab sich die folgende Anordnung der Gerüstelemente des β -Dihydrovetivons:

2. Dies setzt voraus, dass sich schon im β -Vetivon die Keto- und Isopropylidengruppe dort befinden mussten und die Asymmetrie des β -Vetivons durch die Lage der in Konjugation zur Ketogruppe befindlichen C,C-Doppelbindung verursacht wurde. Unter Berücksichtigung des Vorliegens eines Hydroazulengerüsts, wie es die Dehydrierung der Vetivonabkömmlinge zu Azulen nahelegte, erlaubten diese Symmetriebetrachtungen für β -Dihydrovetivol und β -Vetivon nur die gezeigten Strukturen mit *cis*-anelliertem Fünf- und Siebenring. Dem aus dem C_{12} -Keton gewonnenen Azulen konnte somit nur die Struktur eines 4,8-Dimethylazulens zukommen. Ein direkter Beweis für die argumentativ abgeleitete β -Vetivonformel stand aber noch aus. Bei der Chromsäure-Oxidation des β -Tetrahydrovetivols

Schema 7



Schema 8



zum β -Tetrahydrovetivon war als Nebenprodukt eine racemische Dicarbonsäure ($C_{15}H_{26}O_4$) aufgetreten, die sich mittels Essigsäureanhydrid unter Wasserabspaltung und Decarboxylierung zu einem Apoketon ($C_{14}H_{24}O$) cyclisieren liess, aus dem bei Dehydrierung ein Isopropyl-dimethylindanol ($C_{14}H_{20}O$) entstand (Schema 7). Das gleiche Indanol hatte F. Kuenzy (Laborjournal Bd. G, S. 250; Versuch vom 26.2.1936; Anm. 40) in geringer Ausbeute durch Sulfonierung von 2-Isopropyl-4,8-dimethylindan und anschliessender Kalischmelze des Natriumsulfonats erhalten, was nur die Struktur eines 2-Isopropyl-4,8-dimethylindan-5-ols zuliess. Fig. 10 zeigt die entscheidenden Schmelzpunktvergleiche im Laborjournal von Plattner (Bd. VII, S. 22). Es ist der 15. Mai 1936. Die Aussage ist eindeutig – der Kreis hatte sich geschlossen. Nur zwei Wochen später ging die volle Mitteilung zur Konstitution der Azulene bei der Redaktion von *Helv. Chim. Acta* ein (vgl. [12]). Bald darauf wurden die Vetivonarbeiten beendet (vgl. [91]; Anm. 41).

Die schon erwähnte Synthese von 1,4-Dimethylazulen aus Dihydroguajol, das erstmals von Ruzicka und Haagen-Smit [97] erhalten worden war, hatte Plattner weitere Gewissheit gegeben, dass das Guajol ein Hydroazulenskelett besitzen musste. Dazu kam, dass sich das nach Wasserabspaltung und Ozonolyse aus dem Dihydroguajol erhältliche bicyclische C_{12} -Keton mit Methylmagnesiumbromid *via* den tertiären Alkohol zu einem Olefingemisch umsetzen liess, welches bei der Dehydrierung glatt 1,4,7-Trimethylazulen bildete, dessen UV/VIS-Spektrum

Fig. 10. Auszug aus dem Laborjournal von P. Plattner (Bd. VII, S. 22) mit der endgültigen β -Vetivonformel vom 15. Mai 1936

Misch-schmelzpunkt

15. Mai 1936

Therol Kuenzy:

F	126.5 - 127.0 - 128.0	ref.	127.5 - 128	1. mit
Misch.	127.0 - 128.5 - 129.5		128.0 - 129.5	2.
Therol Dajol.	F 130.0 - 130.5 - 130.5		129.5 - 130.5	1.
Therol Synthetische wasserl. Subst. zu orth. Misch.	F 129.5 - 129.75 - 130	ref.	129.0 - 129.5	1.
	F 129.5 - 129.75 - 130.0		129.25 - 129.75	2.
Therol Vet.	F 129.75 - 130.0 - 130.0		129.5 - 129.75	3.

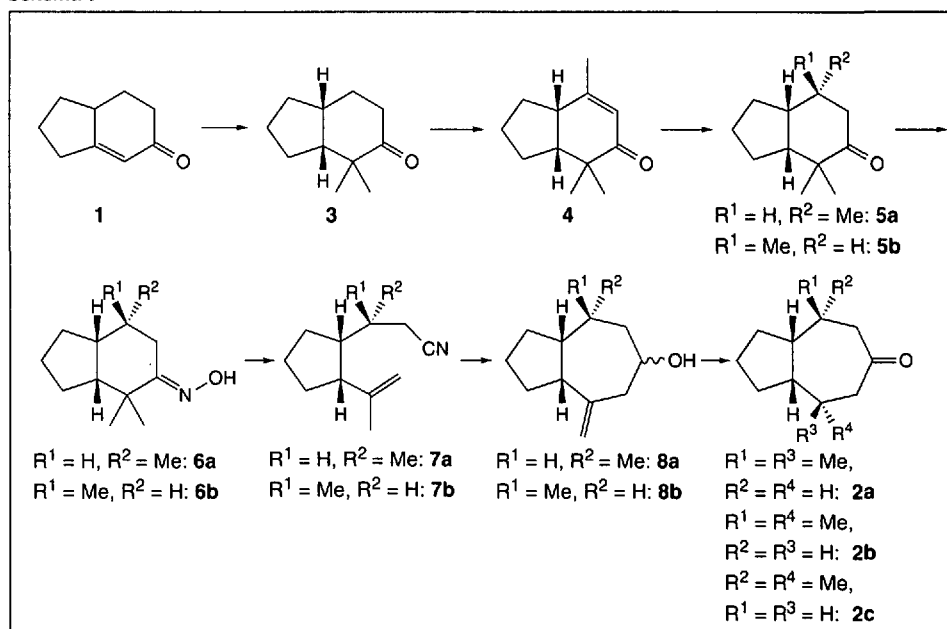
Also identisch. Damit ist die Vetivon-formel definitiv bewiesen.

weitgehend dem des Guajazulens entsprach [31][98]. Aber auch hier beruhte die Zuordnung der dritten Methylgruppe zur 7-Stellung auf dem Strukturvorschlag für das Guajazulen. Weitere Unterstützung für die Struktur des Guajols und des Guajazulens brachten wiederum frühere Beobachtungen von *Ruzicka* und *Haagen-Smit* [97] sowie von *Semmler* und *Mayer* [99], die bei der Ozonolyse bzw. Kaliumpermanganat-Oxidation des Guajols einen Körper erhalten hatten, für den *Ruzicka* und *Haagen-Smit* die Summenformel $C_{15}H_{26}O_3$ ableiteten. Unter Abspaltung von zwei Mol Wasser entstand daraus leicht eine flüssige Verbindung ($C_{15}H_{22}O$) (*Schema 8*). Bei Wiederaufnahme dieser Untersuchungen im Arbeitskreis von *Ruzicka* spekulierte *Plattner* auf Grund von Beobachtungen (vgl. [80]), dass die Doppelbindung des Guajols beim Vorliegen des Hydroazulengerüsts zwischen beiden Ringen angeordnet sein müsste. Dann aber liesse sich die Struktur der voranstehend erwähnten Verbindungen in Umkehrung der *Hückel*'schen Synthese des Bicyclo[5.3.0]deca-1(7)-en-2-ons leicht ableiten, da es sich dabei um ein 1-Decalonderivat ($C_{15}H_{26}O_3$) und sein Wasserabspaltungsprodukt ($C_{15}H_{22}O$) handeln müsste [100]. Die Dehydrierung des Wasserabspaltungsproduktes mit Palladium/Kohle bei 300° lieferte in der Tat in guter Ausbeute Cadalin [100] und seinen 5-Hydroxyabkömmling [101], aber keinen Azulenkörper. Damit war die Struktur des Guajols als 7-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-1,4-dimethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazulen weitgehend sichergestellt. Die relative Lage der Substituenten am Hydroazulenring wurde durch die Totalsynthese bestimmt [102] (für weitere Arbeiten vgl. [103]).

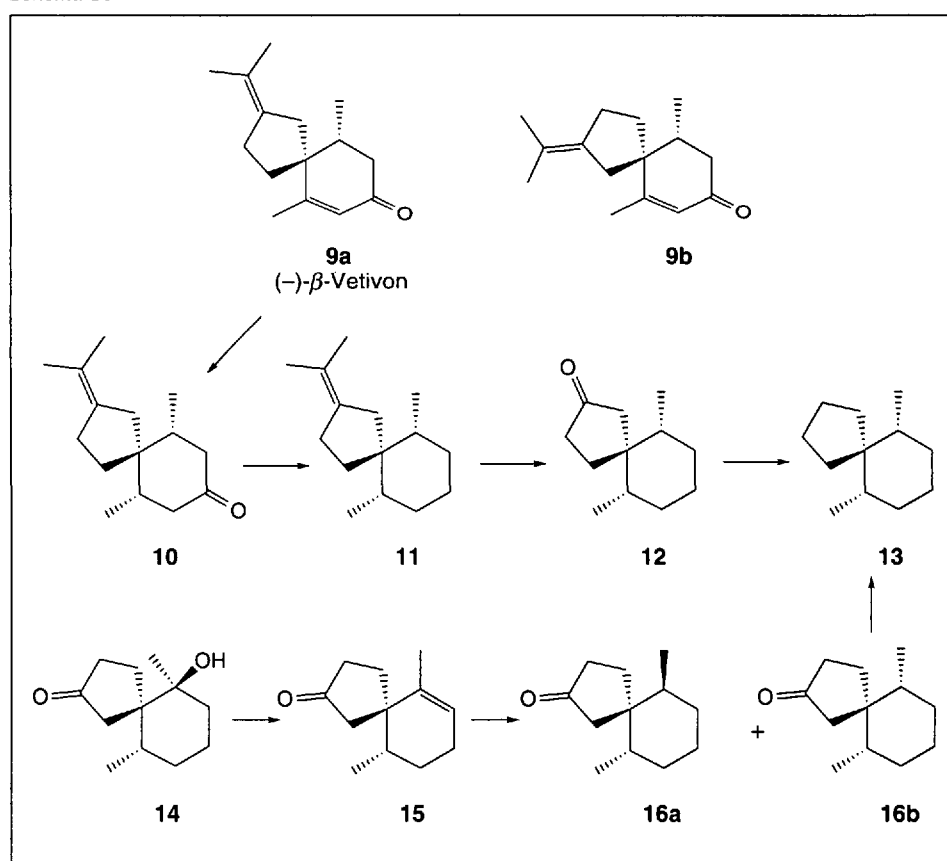
Nachbetrachtungen und eine Korrektur

Die Aufstellung der Azulenformel und die damit einhergehende Strukturermittlung des β -Vetivons und Guajols hatten weitreichende Auswirkungen, da damit auf ganz verschiedene Gebiete der organischen Chemie Einfluss genommen wurde. Für die theoretische Chemie bedeutete die Struktur der Azulene und die damit verknüpfte Farbe eine Herausforderung, sich vertieft mit dem Aromatizitätsbegriff und mit nicht alternierenden π -Systemen und ihren Eigenschaften auseinanderzusetzen (vgl. hierzu [104]). Das Auffinden des Tropyliumions, dessen Struktur sich in den protonierten Azulenen verbarg und den Azulenen ihre einzigartige Löslich-

Schema 9



Schema 10



keit in starken Säuren verliert (vgl. [105]) und sie elektrophilen Reaktionen leicht zugänglich machte (vgl. [106]; *Anm. 42*), kann darauf zurückgeführt werden (vgl. auch die Diskussion in [107]). Der Kohlenstoffsiebenring war ganz allgemein 'salonfähig' geworden und hielt Einzug in die Naturstoffchemie, gefördert durch die von *Ruzicka* verlangte Verknüpfung von Sesquiterpen- und Azulenstruktur, der sich

Pfau und *Plattner* in so erfolgreichem Masse annahmen, und dem genialen Entwurf der Tropolonstruktur durch *M.J.S. Dewar* beim Spekulieren über die Konstitution der Colchicine (vgl. die Einleitung in [108]). Die Widerspiegelung des *Walach*'schen Isoprenbaustein-Konzeptes auch noch im Guajazulen und allen seinen Sesquiterpenvorläufern verlangte über eine biosynthetische Isoprenregel nachzuden-

ken [109], die zum wertvollsten heuristischen Mittel für die Strukturableitung und Biosyntheseaufklärung isoprenoide Naturstoffe wurde (vgl. [59][110]). Schliesslich waren auch die Synthetiker auf den Plan gerufen, weitere und konzeptuell neue Wege zu Azulenen zu erschliessen (vgl. [111]). Viele davon verliefen in entscheidenden Schritten konzertiert, d. h. unter – häufig verdeckter – Orbitalsymmetrie-Kontrolle, so dass sie willkommenen Unterbau mit für die *Woodward-Hoffmann*-Regeln bildeten [112].

Dass die Azulenformel nicht nur einen 'blauen Fleck' auf der Strukturlandkarte der Chemie tilgte, sondern 'heiss ersehnt' wurde, ergibt sich aus ihrer sofortigen Akzeptanz und den zahlreichen Übersichtsartikeln, die schon kurze Zeit nach ihrer Bekanntgabe über Azulene erschienen, und ihr rasches Eindringen in Fach- und Lehrbücher der Folgezeit (*Anm. 43*).

Doch die Nornen, die auch über alle Strukturableitungen der Chemie wachen, hatten noch ein Nachspiel vorbereitet, um den Übermut der Fragenden im Zaune zu halten.

Mit der Entwicklung und dem Aufkommen neuer Spektroskopien und -metrien sowie der Verbesserung von Trenntechniken hatte sich auch die synthetische Methodik und die Beherrschung stereochemischer Abläufe entwickelt, so dass konfigurationell immer komplexere Strukturen synthetisch erschlossen werden konnten. Vor 30 Jahren hatten sich *J.A. Marshall* und Mitarbeiter [123] zum Ziel gesetzt, ausgehend vom Hydrindanon **1** auf stereoselektivem Wege alle Stereoisomeren von 4,8-Dimethyl-*cis*-decahydroazulen-6-on (**2a–2c**) zu synthetisieren (*Schema 9*). Dieses Keton liess sich leicht aus dem schon von *Pfau* und *Plattner* [91] durch Ozonolyse von β -Dihydrovetivol erhaltenen Fünfringketon durch Thioketalbildung, gefolgt von Desulfurierung mit *Raney*-Nickel und Chromsäure-Oxidation gewinnen. Der Vergleich mit **2a–2c** würde es dann gestatten, die relative Konfiguration des β -Vetivons zu bestimmen.

Die entscheidenden Schritte in der Synthese von *Marshall et al.* (*Anm. 44*) waren: *a*) Herstellung des *cis*-verknüpften Hydrindan-Systems **3**; *b*) Die stereoselektive Einführung der Methylgruppe unter Bildung von **5a** bzw. **5b**; *c*) Fragmentierung des Hydrindanon-oxims **6a** bzw. **6b**; erneuter, säurekatalysierter Ringschluss der aus den Nitrilen **7a** und **7b** durch Reduktion gewonnenen Aldehyde unter Bildung von **8a** bzw. **8b**; und *d*) die katalytische Reduktion und Chromsäure-Oxidation von **8a** zu **2b** und **2c** sowie **8b** zu **2a** und **2b**. Das Ergebnis war, dass keine der

Formen **2a–2c** identisch war mit dem erwähnten Abbauprodukt von ($-$)- β -Vetivon. Die von *Pfau* und *Plattner* auf so ingenieure Weise abgeleitete β -Vetivonformel konnte also nicht zutreffen. Andererseits sprachen die Versuche und Symmetrieüberlegungen von *Pfau* und *Plattner* für sich.

Es stellte sich also die Frage, ob es noch andere β -Vetivonstrukturen gibt, die den Symmetrieforderungen gerecht werden. *Marshall* und *Johnson* [124] fanden sie in den Spirostrukturen **9a** und **9b** (*Anm. 45*). Sie sind diastereoisomer und stellen unter Berücksichtigung der von *Pfau* und *Plattner* erhobenen Befunde, und abgesehen von ihren Spiegelbildern, die einzigen denkbaren anderen Strukturen dar (*Schema 10*). In der Tat konnte **9a** als die korrekte Struktur für β -Vetivon durch Abbaureaktionen zu **13** belegt werden. Es liess sich leicht aus dem schon von *Pfau* und *Plattner* erhaltenen meso- β -Dihydrovetivon (**10**) durch *Wolff-Kishner*-Reduktion seines Semicarbazons zu **11**, Ozonolyse zu **12** und Desulfurierung des Thioketals von **12** mit *Raney*-Nickel herstellen. Eine authentische Vergleichsprobe von **13** erhielten *Marshall* und *Johnson* aus dem spirocyclischen Hydroxyketon **14**, das das hydrierte Produkt der photochemischen Umlagerung vom Santonin-Typ von *trans*-4a,8-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(4aH)-naphthalenon in wässriger Essigsäure darstellt [126]. Die Wasserabspaltung aus **14** gibt hauptsächlich **15**, das bei der katalytischen Hydrierung in ein 2:3-Gemisch aus **16a** und **16b** übergeht. Dabei waren **16b** und **12** deutlich verschieden voneinander (unterschiedliches gaschromatographisches Verhalten und verschiedene IR-Spektren). Thioketalbildung mit **16b** und Desulfurierung mit *Raney*-Nickel ergab aber den gleichen spiro-cyclischen Kohlenwasserstoff **6** wie er aus dem Abbau von meso- β -Dihydrovetivon (**10**) hervorgegangen war. Demnach stellen **16b** und **12** also Diastereoisomere in Bezug auf die Spiroverknüpfung dar. Die oben angegebene Struktur von β -Vetivon war damit eindeutig und endgültig festgelegt (*Anm. 46*). Dass die gezeigte Struktur **9a** auch die des natürlich vorkommenden ($-$)-Antipoden ist, wurde später durch stereoselektive Synthese bewiesen [128].

Damit ist auch das letzte Kapitel der fundamentalen Arbeiten von *Pfau* und *Plattner* abgeschlossen, ohne dass das Blau der Azulene seinen Farbreiz verloren hätte, wie mehr als 8000 veröffentlichte Arbeiten über Azulene und Hydroazulene pro Jahr während der letzten 10 Jahre belegen [129].

Kurativer Ausklang

Bei unserer Beschäftigung mit den blauen Ölen und der Struktur der ihnen zugrunde liegenden Azulene haben wir einen Punkt fast ganz ausser Acht gelassen, nämlich, dass Azulenogene und die sich daraus bildenden Azulene – vielmals in Gesellschaft mit anderen Sesquiterpenen, häufig in Pflanzen angetroffen werden, die den Menschen schon seit alters her als Heilpflanzen dienen. Das Musterbeispiel ist sicher die Kamille [89], die schon von den Schriftstellern des Altertums erwähnt wird (vgl. [130]). Die antiphlogistische Wirkung des Kamillenöls konnte schon 1933 auf die Anwesenheit des Chamazulens zurückgeführt werden [131]. Unzählige Untersuchungen mit verschiedenen tierexperimentellen Entzündungsmodellen haben die antiphlogistische Wirkung des Chamazulens weiter untermauert (*Anm. 47*). Auch das Natriumsalz der Guajazulensulfonsäure zeigt entzündungshemmende Wirkung [133]. Die Liste der Azulenverbindungen mit der Beschreibung ihrer verschiedenen heilkräftigen Wirkungen liesse sich beliebig verlängern und könnte einen umfangreichen dritten Teil dieser historischen Übersicht füllen. Doch belassen wir es lieber bei einem kleinen Gedicht, das *Heinrich von Kleist* 1808 für *Sophie von Haza* verfasste als sie die Kamille besungen wissen wollte [134]. So enden wir zeitlich wieder dort, wo wir mit *Novalis* unseren Ausflug ins Blaue begonnen hatten.

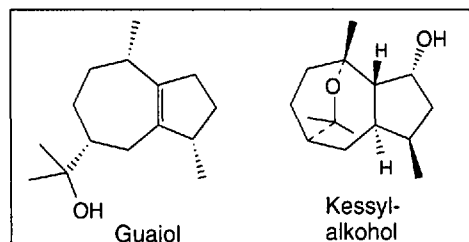
*Das Blümchen, das, dem Tal entblüht,
dir Ruhe gibt und Stille,
wenn Krampf dir durch die Nerve glüht,
das nennst du die Kamille.*

*Du, die, wenn Krampf das Herz umstrickt,
oh Freundin, aus der Fülle,
der Brust, mir soviel Stärkung schickt:
Du bist mir die Kamille.*

Prof. Dr. *E. Heilbronner*, Herrliberg, danke ich dafür, dass ich seine historische Azulen-Collage für eine Abbildung (*Fig. 5*) benutzen durfte. Dr. *A. Fürst*, Basel, bin ich dankbar für ein 'Azulen'-Gespräch über die gute alte Zeit. Dr. *G. Fráter*, *Givaudan-Roure Forschung AG*, Dübendorf, hat mich mit zusätzlichem Material versorgt. Prof. Dr. *P. F. Meier*, Universität Zürich, hat für mich alte Physikbücher herausgesucht und Chem.-Ing. *P. Ochsner*, ehemals *Givaudan S.A.*, Vernier, hat mich auf die Nachrufe für *Y.-R. Naves* hingewiesen. Auch diesen Kollegen danke ich herzlich. Mein Dank gilt auch Dr. *C. Weymuth* und Dr. *A.J. Rippert*, die mich bei Ablichtungsproblemen aus den Laborjournalen und Literaturrecherchen unterstützt haben. Ausdrücklich danke ich schliesslich Frau *Ursula Spaar* für die sorgfältige orthographische Durchsicht bei der Manuskripte.

Anmerkungen

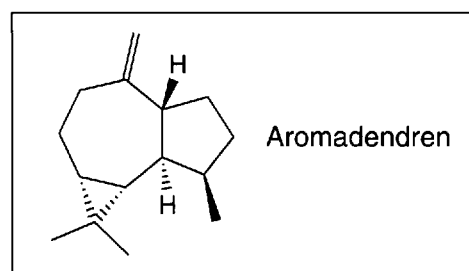
Anm. 30. In Kenntnis der endgültigen Struktur von Guajol und Kessylalkohol ist die Bildung von Guajazulen leicht verständlich (bezüglich weiterer Sesquiterpene der Guaian- und Pseudoguaian-Reihe siehe z.B. [59]).



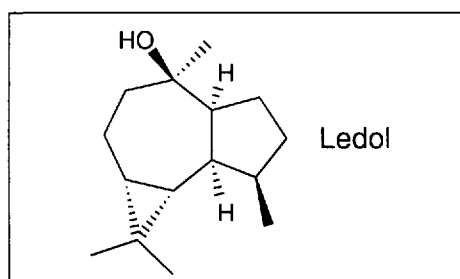
Anm. 31. Pfau und Plattner konnten sich bei der Bestimmung der Inhaltsstoffe des Vetiveröls und ihrer Struktur auf vorausgegangene Untersuchungen von *Genyresse* und *Langlois*, *R.F. Bacon*, *Semmler et al.* sowie *Ruzicka et al.* stützen [61]. Aus diesen Arbeiten hatte sich ergeben, dass im Vetiveröl ein komplexes Gemisch bi- und tricyclischer, isomerer Sesquiterpene, entsprechender primärer und tertiärer Alkohole sowie Säuren vorlag, von denen einige Verbindungen bei der Dehydrierung vor allem Cadalin und Eudalin lieferten. Gemäss einer Patentschrift von *Fr. Fritzsche & Co.* sollten im Vetiveröl auch Ketone vorkommen, die als Semi-carbazone und Oxime abtrennbar sein sollten [62]. Diesen Ketonen als mögliche Geruchsträger galt das besondere Interesse von *Pfau* und *Plattner* als sie ihre Arbeiten begannen. Heute kennt man etwa 150 Inhaltsstoffe des Vetiveröls (vgl. hierzu z.B. [63]).

Anm. 32. 'Trotylat' gebildet aus dem zusammengesetzten Namen 'Trotyl' für 2,4,6-Trinitrotoluol.

Anm. 33. Die Struktur des Aromadendrens lässt erkennen, dass es leicht in Guajazulen übergehen kann.



Anm. 34. Die Struktur des Ledols steht in enger Beziehung zu der des Aromadendrens, was die leichte Bildung von Guajazulen aus ihm erklärt.



Anm. 35. *Emile Briner* und Mitarbeiter [66] waren die ersten, die die Verbrennungswärme von Guajazulen und einem seiner Naphthalinisomeren, dem Cadalin, bestimmten und daraus einen Bildungsenthalpieunterschied von Azulen- und Naphthalinkörper von $29,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ableiteten. *E. Heilbronner* und *K. Wieland* fanden 10 Jahre nach der ersten Synthese des Azulengrundkörpers durch *Pfau* und *Plattner* [64] seine Umlagerung bei 330° in Naphthalin [67] (vgl. auch [68]).

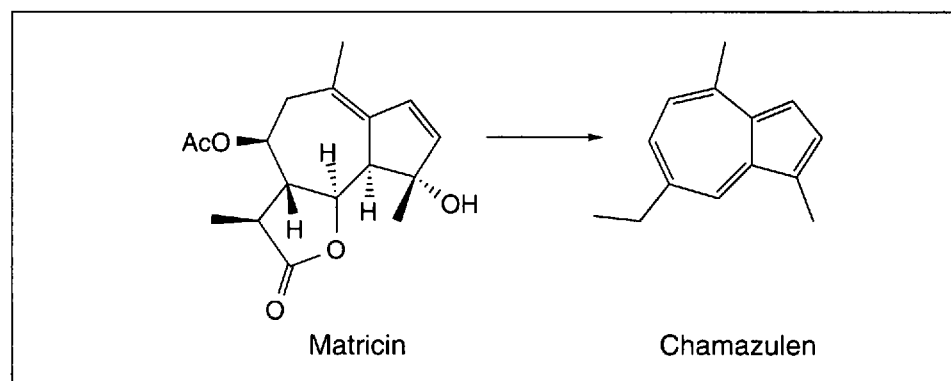
Anm. 36. Ein Strukturentwurf für dieses Phenol wurde erst möglich als die Azulenstruktur feststand. Es liess sich dann relativ leicht auf unabhängigem Wege aus dem Indanvorläufer der ersten Vetivazulensynthese herstellen und lieferte nach *Plattner* den ultimativen Beweis der β -Vetivonstruktur (siehe später).

Anm. 37. Die Hydrierung von Azulen und partiell hydrierten Azulen liefert hauptsächlich *cis*-Decahydroazulen [74]. *Šorm* und *Romaňuk* synthetisierten erstmals *trans*- und *cis*-Decahydroazulen durch Hydrogenolyse entsprechender Thioketalvorläufer [75]. *Allinger* und *Zalkow* schliesslich gingen von *trans*- und *cis*-Cyclopentan-1,2-dicarbonsäure zur Synthese der reinen Stereoisomeren aus [76]. Sie bestimmten auch die Gleichgewichtslage von *trans*- und *cis*-Decahydroazulen im Temperaturbereich von $494\text{--}576 \text{ K}$ in Gegenwart von Pd/C und fanden dabei eine nur geringe Bildungsenthalpiedifferenz ($\Delta H_{535} = -(0,3 \pm 0,2) \text{ kcal mol}^{-1}$) zugunsten der *trans*-Form in Über-

einstimmung mit der Vorhersage von *W. Hückel et al.*, dass beide Formen etwa gleich stabil sein sollten.

Anm. 38. Es gab weitere Versuche der Gruppe *Plattner*, die Stellung der Isopropylgruppe im Guajazulen nicht nur durch das Elektronenspektrum von letzterem im Vergleich mit jenen anderer, in ihrer Struktur festgelegter Azulene abzusichern [31], sondern auch durch weitere Synthesen, vor allem über den 'Buchner-Weg' (vgl. [81–84]), festzulegen. Die erste gezielte Synthese von S-Guajazulen, die die *Pfau-Plattner*'sche Struktur voll bestätigte, stammt von *Šorm* und Mitarbeitern [85]. Eine eindeutige Synthese von S- und Se-Guajazulen (vgl. Anm. 28) geht auf *Dev et al.* zurück [86]. – In diese Zeit der endgültigen Strukturzuweisung für Guajazulen fällt auch die erneute Beschäftigung mit der Struktur von Chamazulen, das ja ein UV/VIS-Spektrum besitzt, welches sich von dem des Guajazulens fast nicht unterscheidet (vgl. [87] sowie Anm. 11). Hilfreich, im Chamazulen schliesslich 7-Ethyl-1,4-dimethylazulen zu erkennen, war die Beobachtung, dass sich aus verschiedenen Chamazulenquellen kristalline 'Prochamazulenogene' isolieren liessen [28] [29], die sich als höher oxidierte Sesquiterpene ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$) mit Lactonsubstruktur entpuppten [29], die leicht in Chamazulen übergingen (Schema 11). Da Lactone thermisch leicht decarboxylieren, war anzunehmen, dass Chamazulen die Summenformel $\text{C}_{14}\text{H}_{16}$ besitzt [29]. Auch die C,H-Analysenwerte, die *Ruzicka* und *Rudolph* [27] für Chamazulen und seinem Pikrat veröffentlicht hatten, liessen sich bei kritischer Sicht und ergänzt durch neue C,H-Analysen besser mit der Summenformel $\text{C}_{14}\text{H}_{16}$ vereinbaren [28], was nur die Struktur eines 7-Ethylderivates des Guajazulens erlaubte, wie die Synthese bestätigte [29]. Die Strukturaufklärung der 'Prochamazulenogene' (vgl. *Matricin*, *Matricarin*) schloss dieses Kapitel Strukturchemie ab (vgl. [88][89]).

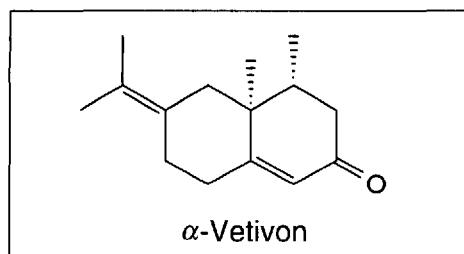
Schema 11



Anm. 39. Über Girards wasserlösliche Acethydrazide lag eine Patentschrift vor (Franz. Patent 767'464; *Chem. Central.* 1935, 1, 959), und er hatte über seine neuen Verbindungen an der Sommerversammlung 1936 der *Schweizerischen Chemischen Gesellschaft* in Solothurn darüber vorgetragen. Das Redaktionskomitee hatte deshalb zugestimmt, seine Ergebnisse in der *Helv. Chim. Acta* zu veröffentlichen.

Anm. 40. Im Teil 1 wurde die Initiale des Vornamens von Dr. Kuenzy fälschlicherweise mit O. angegeben. Die Versuche zu der Indanolsynthese wurden von F. Kuenzy wiederholt und im Bd. G, S. 150 eingetragen. Das Blatt mit den Seiten 149/150 fehlt im Laborjournal. Es wurde herausgerissen.

Anm. 41. Eine Nachlese zu den Strukturuntersuchungen am β -Vetivon erfolgte durch Y.-R. Naves (siehe [92]), dem Nachfolger von A.S. Pfau als Forschungsleiter in der *L. Givaudan & Cie. S.A.*, Vernier, und E. Perrottet, die sich vor allem mit den sorgfältig vermessenen spektroskopischen Daten von α - und β -Vetivon sowie den Isomerieverhältnissen beim β -Vetivon und seinen Reduktionsprodukten beschäftigten [93]. Grundsätzlich neue Aussagen ergaben sich daraus jedoch nicht. Die Struktur und Konfiguration des α -Vetivons wurde schliesslich von P. de Mayo und Endo [94] sowie von J.A. Marshall und N.H. Andersen [95] (vgl. auch [96]) aufgeklärt (bezüglich β -Vetivon siehe später).



Anm. 42. Hierzu liessen sich viele Arbeiten zitieren. Wir beschränken uns hier auf die Nennung früherer, nicht im vollen Umfang veröffentlichter Schriften aus dem Arbeitskreis von P.A. Plattner. Hierzu zählen u. a. die Dissertationen von A. Müller 'Synthese und Eigenschaften von Azulenen-Carbonsäuren' (ETH, Zürich, 1951; Nr. 2010); K.G. Scheibli 'Über einige Substitutionsreaktionen an Azulenen' (ETH, Zürich, 1952; Nr. 2134); K. Zimmermann 'Untersuchungen über die elektrophile Substitution in der Azulenen-Reihe' (ETH, Zürich, 1953; 2199) sowie der erste Teil der Habilitationsschrift von A.

Fürst 'I. Neuere Entwicklung der Chemie der Azulene' (ETH, Zürich, 1952). Schliesslich sei noch die Habilitationsschrift von P.A. Plattner selbst, die die Ergebnisse bis 1941 zusammenfasst, genannt: 'Die Azulene' (ETH, Zürich, 1941).

Anm. 43. Neben den schon zitierten Übersichtsartikeln von Gordon [23], Haagen-Smit [43] und Pommer [45] seien noch die von Hüter [113], Naves [114], Arnold [115], Clark [116] und Treibs et al. [117] genannt. Betreffs der Fach- und Lehrbücher der 40er Jahre lässt sich feststellen, dass die Azulenformel vor allem in einigen von jenen zu finden ist, die zu dieser Zeit erstmals verfasst wurden. Beispielhaft erwähnt seien Eugen Müllers 'Neue Anschauungen der Organischen Chemie' [118], L.F. Fieser und M. Fiesers 'Organic Chemistry' [119] und M.J.S. Dewars 'The Electronic Theory of Organic Chemistry' [120]. Keinen Hinweis auf Azulene findet man z. B. in dem umfangreichen, von H. Gilman herausgegebenen Werk 'Organic Chemistry – An Advanced Treatise' [121] sowie in G.W. Whelands 'Advanced Organic Chemistry' [122].

Anm. 44. In den beiden Syntheseschemata von Marshall werden die Reaktionsbedingungen nicht angegeben, da es sich in den meisten Fällen um etablierte Standardverfahren handelt und es mehr darum geht, strukturelle und stereochemische Korrelationen zu verdeutlichen.

Anm. 45. Man kann sich fragen, warum Pfau und Plattner bei ihren allgemeinen Symmetriebetrachtungen zur katalytischen Hydrierung von (-)- β -Vetivon zu meso- β -Dihydrovetivol nicht auf Spiroformen gestossen sind. Es ist anzunehmen, dass die Azulenstruktur, die ja schon vor der endgültigen Strukturableitung für das β -Vetivon vorlag, einen zu dominierenden Einfluss ausübte und es beim Guajazulen und Guajol, das ja wirklich ein Hydroazulengerüst besass, keinen Widerspruch bei den Strukturableitungen geben konnte. Allerdings gab es schon früh Hinweise, die, wären sie kritisch gedeutet worden, Anlass zu einem erneuten Nachdenken über die β -Vetivonstruktur hätten sein können. Während alle hydrierten Abkömmlinge des Guajols bis hin zu den vollkommen gesättigten Decahydroformen bei Dehydrierungsreaktionen stets wieder Guajazulen lieferten, war das von Naves und Perrottet [93] beschriebene β -Vetivan ($C_{15}H_{28}$), das nach der β -Vetivonformel von Pfau und Plattner nur ein Stellungsisomeres zum Decahydroguajazulen darstellen konnte, auch bei verschärf-

ten Dehydrierungsbedingungen vollkommen stabil (Selen, 280–300°) [93]. Allerdings ist auch festzustellen, dass Spiroverbindungen in den 30er Jahren noch wenig erforscht und eher im Raritätenkabinett von Stereochemikern zu finden waren (vgl. [125]).

Anm. 46. Die korrekte β -Vetivonstruktur erklärt sehr gut das thermische Verhalten der verschiedenen β -Vetivonderivate unter dehydrierenden Bedingungen. Bei β -Vetivon selbst ist anzunehmen, dass die Dehydrierung am Sechsring einsetzt und die gebildete Dienon-Form vor allem eine Dienon \rightarrow Phenol-Umlagerung eingeht, wodurch der hohe Naphtholanteil (C_{15} - und C_{14} -Formen) im Dehydrierungsgemisch zu erklären ist. Bei allen Hydroxy- und Spirocycloalkenderivaten sollten im ersten Dehydrierungsschritt bevorzugt Spirocyclopentadien-Formen entstehen. Von diesen ist zu erwarten, dass sie, wie Kloosterziel und Mitarbeiter schon vor langer Zeit fanden [127], [1s, 5s]-C-Wanderungen zum Hydroazulenskelett eingehen, das dann leicht zum Vetivazulen dehydriert werden kann. Vetivalin sollte dann nur in geringen Mengen entstehen, in Übereinstimmung mit den Befunden von Pfau und Plattner [91]. Einzig die Bildung des 2-Isopropyl-4,8-dimethyl-5-indanols bei Abbaueversuchen von β -Vetivon ist mit seiner Spiro[4.5]decanstruktur schwer zu erklären.

Anm. 47. An einem Vortrag am *Salon de la Chimie et des Matières Plastiques*, Paris, 1954 [132], erwähnt Dr. H.K. Thomas von der DRAGOCO GmbH, Holzminden, dass aufgrund der guten pharmakologischen Wirkung eine industrielle Synthese von Chamazulen in seiner Firma fast abgeschlossen sei und er erwarte, dass Chamazulen bald zu wirtschaftlich tragbaren Preisen wird angeboten werden können. Trotz der zahlreichen positiven pharmakologischen Untersuchungen, die zu jener Zeit liefen, ist es offenbar nie zu einer technischen Synthese des Chamazulens gekommen. Heute ist das Wissen um diese technisch-synthetischen Anstrengungen auf dem Azulengebiet vor 40 Jahren in der DRAGOCO Gerberding & Co. AG vollkommen verloren gegangen.

Eingegangen am 7. März 1997

- [61] P. Genvresse, G. Langlois, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1902**, 135, 1059; R.F. Bacon, *Philippine J. Sci.* **1909**, 4, 93; F.W. Semmler, F. Risse, F. Schröter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 2347; L. Ruzicka, E. Capato, H.W. Huysen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1928**, 47, 370.
- [62] D.R.P. 142415 (1902).
- [63] G. Ohloff, 'Riechstoffe und Geruchssinn', Springer-Verlag, Berlin, 1990.
- [64] P.A. Plattner, A.S. Pfau, *Helv. Chim. Acta* **1937**, 20, 224.
- [65] G. Komppa, *Norske Vidensk. Selsk. Skrifter* **1933**, No. 1 (*Chem. Central.* **1933**, II, 3121); vgl. auch G. Komppa, G.A. Nyman, *Compt. Rend. Trav. Lab. Carlsberg, Série chim.* **1938**, 22, 272 (*Chem. Central.* **1938**, II, 326).
- [66] E. Perrottet, W. Taub, E. Briner, *Helv. Chim. Acta* **1940**, 23, 1260.
- [67] E. Heilbronner, K. Wieland, *Helv. Chim. Acta* **1947**, 30, 947.
- [68] E. Heilbronner, P.A. Plattner, K. Wieland, *Experientia* **1947**, 3, 70.
- [69] L. Ruzicka, P. Pieth, T. Reichstein, L. Ehmann, *Helv. Chim. Acta* **1933**, 16, 268.
- [70] W. Hückel, R. Danneel, A. Schwartz, A. Gercke, *Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 474, 121.
- [71] L. Ruzicka, M. Stoll, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1928**, 11, 670.
- [72] W. Hückel, A. Gercke, A. Grob, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, 66, 563.
- [73] W. Hückel, L. Schnitzspahn, *Liebigs Ann. Chem.* **1933**, 505, 274.
- [74] E. Kováts, A. Fürst, H.H. Günthard, *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 540.
- [75] F. Šorm, M. Romaňuk, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1957**, 22, 779.
- [76] N.L. Allinger, V.B. Zalkow, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1144.
- [77] A.S. Pfau, P.A. Plattner, in 'Verhandl. Schweiz. Naturforsch. Ges., 116. Jahresversammlung.', **1935**, S. 313.
- [78] W. Hentzschel, J. Wislicenus, *Liebigs Ann. Chem.* **1893**, 275, 312.
- [79] P.A. Plattner, J. Wyss, *Helv. Chim. Acta* **1940**, 23, 907.
- [80] P.A. Plattner, L. Lemay, *Helv. Chim. Acta* **1940**, 23, 897.
- [81] P.A. Plattner, H. Roninger, *Helv. Chim. Acta* **1942**, 25, 590.
- [82] P.A. Plattner, A. Fürst, L. Marti, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 2137.
- [83] P.A. Plattner, A. Fürst, L. Marti, *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 2152.
- [84] W. Meier, Ph.D. Thesis, No. 2098, ETH-Zürich, 1954.
- [85] F. Šorm, J. Gut, J. Hlavnička, J. Kučera, L. Šedivý, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1951**, 16, 168; siehe auch F. Šorm, J. Kučera, J. Gut, *ibid.* **1951**, 16, 184.
- [86] T.M. Jacob, P.A. Vatakencherry, S. Dev, *Tetrahedron* **1964**, 20, 2821; vgl. auch T.M. Jacob, S. Dev, *Chem. & Ind.* **1956**, 576.
- [87] L.H. Chopard-dit-Jean, E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 2187.
- [88] Z. Čekan, V. Herout, F. Šorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1954**, 19, 798; E. Stahl, *Chem. Ber.* **1954**, 87, 505, 1626; E.H. White, R.E.K. Winter, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 137; O. Moth, M. Repcak, P. Sedmera, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1978**, 311, 75; E. Flaskamp, G. Zimmermann, G. Nonnenmacher, O. Isaac, *Z. Naturforsch.* **1982**, 37b, 508.
- [89] E. Luppold, *Pharm. in uns. Zeit* **1984**, 13, 65.
- [90] A.S. Pfau, P.A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1939**, 22, 640.
- [91] A.S. Pfau, P.A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1940**, 23, 768.
- [92] L. Peyron, R. Schwob, J. Garnerio, 'Hommage au professeur Yves-René Naves (1902–1982)', *Parfums, Cosmétiques, Arômes* **1982**, 45, 135; P. Ochsner, 'M. Yves-René Naves 1902–1982', *GIVAUDAN information (J. d'entreprise Givaudan S.A.)* **1982**, 37, 17.
- [93] Y.R. Naves, E. Perrottet, *Helv. Chim. Acta* **1941**, 24, 3.
- [94] K. Endo, P. de Mayo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 89.
- [95] J.A. Marshall, N.H. Andersen, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1611.
- [96] J.A. Marshall, T.M. Warne, Jr., *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 178; A. van der Gen, L.M. van der Linde, J.G. Witteveen, H. Boelens, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1971**, 90, 1034; K. P. Dastur, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2605.
- [97] L. Ruzicka, A.J. Haagen-Smit, *Helv. Chim. Acta* **1931**, 14, 1122.
- [98] P.A. Plattner, G. Magyar, *Helv. Chim. Acta* **1942**, 25, 581.
- [99] F.W. Semmler, E.W. Mayer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 1384.
- [100] P.A. Plattner, G. Magyar, *Helv. Chim. Acta* **1941**, 24, 191.
- [101] P.A. Plattner, G. Magyar, *Helv. Chim. Acta* **1942**, 25, 1163.
- [102] J.A. Marshall, A.E. Greene, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 982; G.L. Buchanan, G.A.R. Young, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2404.
- [103] N.H. Andersen, H.S. Uh, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2079.
- [104] 'Non-Benzenoid Aromatic Compounds', Ed. D. Ginsburg, Interscience Publ., Inc., New York, 1959.
- [105] E. Heilbronner, in [104], S. 246.
- [106] K. Zimmermann, in *Anm.* 42.
- [107] H. Heimgartner, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 359.
- [108] P. Kouroupis, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 1247.
- [109] L. Ruzicka, *Experientia* **1953**, 9, 357.
- [110] D.E. Cane, in 'Biosynthesis of Isoprenoid Compounds', Eds. J.W. Porter and S.L. Spurgeon, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1981, Bd. 1, S. 283; D.E. Cane, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 1089.
- [111] K.-P. Zeller, in 'Methoden der organischen Chemie', 4. Aufl., Georg Tieme Verlag, Stuttgart, 1985, Bd. V/2c, S. 127.
- [112] R.B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 797.
- [113] F. Hüter, *Dtsch. Parfümerie-Ztg.* **1942**, 28, 153.
- [114] Y.R. Naves, *Parfümerie* **1943**, 1, 70.
- [115] H. Arnold, *Die Chemie* **1943**, 56, 7.
- [116] J.H. Clark, *Am. Perfumer* **1948**, 51, 38.
- [117] W. Treibs, W. Kirchhof, W. Ziegenbein, *Fortsch. Chem. Forsch.* **1955**, 3, 334.
- [118] E. Müller, 'Neuere Anschauungen der Organischen Chemie', Julius Springer, Berlin, 1940.
- [119] L.F. Fieser, M. Fieser, 'Organic Chemistry', D.C. Heath and Comp., Boston, 1944.
- [120] M.J.S. Dewar, 'The Electronic Theory of Organic Chemistry', Oxford at the Clarendon Press, 1949.
- [121] 'Organic Chemistry – An Advanced Treatise', Ed. H. Gilman, John Wiley & Sons, Inc., 2. Aufl., New York, 1943.
- [122] G.W. Wheland, 'Advanced Organic Chemistry', John Wiley & Sons, Inc., 2. Aufl., New York, 1949.
- [123] J.A. Marshall, N.H. Andersen, P.C. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2748; J.A. Marshall, *Fortsch. Chem. Org. Naturst.* **1974**, 31, 283.
- [124] J.A. Marshall, P.C. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2751.
- [125] R. Kuhn, in 'Stereochemie', Ed. K. Freudenberg, Franz Deuticke, Leipzig und Wien, 1933, S. 803.
- [126] P.J. Kropp, W.F. Erman, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2456.
- [127] M.A.M. Boersma, J.W. de Haan, H. Kloosterziel, L.J.M. van de Ven, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 11, 68.
- [128] M. Deighton, C.R. Hughes, R. Ramage, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 662.
- [129] D. Sperandio, Dissertation, Universität Zürich, 1996.
- [130] J. Berendes, 'Die Pharmazie bei den alten Kulturvölkern', Georg Olms Verlag, Hildesheim, 1989 (Nachdruck von 1891).
- [131] W. Heubner, F. Grabe, *Naunyn-Schmidbergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1933**, 171, 329.
- [132] H.K. Thomas, *DRAGOCO Berichte*, **1955**, 1, 11.
- [133] O. Isaac, H. Schimpke, *Mitt. dtsch. pharmaz. Ges.* **1965**, 35, 133.
- [134] Heinrich von Kleist, Sämtliche Werke und Briefe, Hg. Helmut Sembdner, Carl Hanser Verlag, 1. Aufl., München, 1954.