

Doris Meuche und Siegfried Huneck

Inhaltsstoffe der Moose, II¹⁾

Azulene aus *Calypogeia Trichomanis* (L.) Corda

Aus dem Organisch-Chemischen Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich, und dem Institut für Pflanzenchemie der Technischen Universität Dresden, Tharandt (Eingegangen am 5. März 1966)

Strukturaufklärung und Synthese der aus dem Lebermoos *Calypogeia Trichomanis* (L.) Corda isolierten Naturstoffe 1.4-Dimethyl-azulen (1) und 4-Methyl-1-methoxycarbonyl-azulen (2) werden beschrieben.

Kürzlich wurde über das Vorkommen eines Azulens in dem Lebermoos *Calypogeia Trichomanis* (L.) Corda berichtet¹⁾. Inzwischen haben wir ein zweites Azulen aus der Pflanze isoliert und legen nachstehend die Strukturaufklärung und Synthese der beiden Azulene dar.

Zur Isolierung der beiden Verbindungen wurde das lufttrockene Moos mit Pentan extrahiert und der Extrakt chromatographisch an Aluminiumoxid aufgetrennt. Mit Pentan wurde ein blaues Öl eluiert, das nach Reinigung mit Phosphorsäure in tiefblauen Prismen vom Schmp. 23° kristallisierte und ein 1.3.5-Trinitrobenzolat und ein Pikrat lieferte. Die blauen Prismen zeigten die gleichen chemischen und spektroskopischen Eigenschaften wie das aus Dihydroguajol auf bekanntem Wege²⁻⁴⁾ hergestellte 1.4-Dimethyl-azulen (1). Das Pikrat einer aus *Pimpinella saxifraga* L. ssp. *nigra* (Mill.) Gaudin isolierten Probe von 1⁵⁾ ist ebenfalls mit dem Pikrat des blauen Moos-Azulens identisch.

Das Elektronen- sowie das IR-Spektrum von 1 stimmen mit denen von 1.4-Dimethyl-azulen überein^{2,6)}.

Im NMR-Spektrum (Abbild. 1) findet man die beiden Singulets der Methylgruppen bei 2.62 und 2.78 ppm.

Von den sich überlappenden Multipletts der Ringprotonen kann bei höherer Auflösung das charakteristische AB-System mit $J_{2,3} = 3.9 - 4.0$ Hz der beiden Wasserstoffatome am Fünfring gut erkannt werden. Das vorliegende ABX₃-System ist in Übereinstimmung mit den für

1) I. Mittel.: S. Huneck, Z. Naturforsch. **18b**, 1126 (1963).

2) Pl. A. Plattner und L. Lemay, Helv. chim. Acta **23**, 897 (1940).

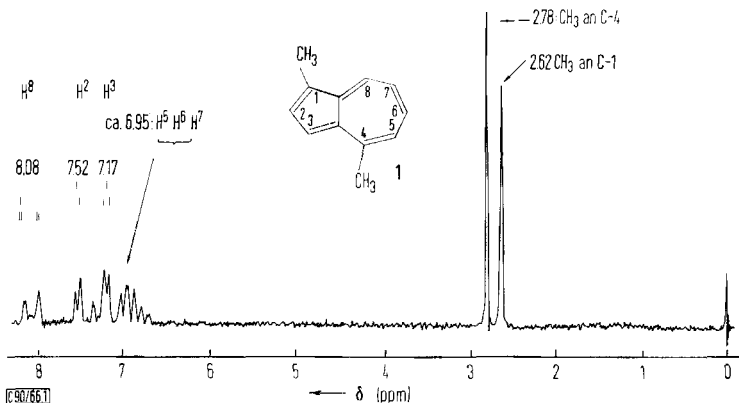
3) Pl. A. Plattner und J. Wyss, Helv. chim. Acta **23**, 907 (1940).

4) Pl. A. Plattner und G. Magyar, Helv. chim. Acta **25**, 581 (1942); E. J. Eisenbraun T. George, B. Riniker und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. **82**, 3648 (1960).

5) W. Iwanow und L. Bubewa-Iwanowa, Pharmazie [Sofia] **7**, 30 (1957).

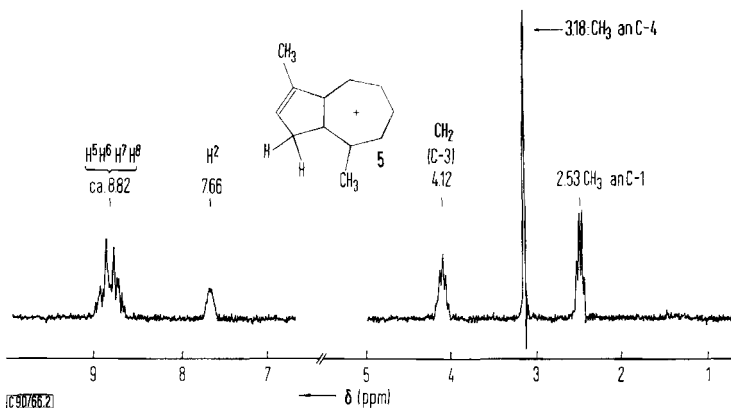
6) H. H. Günthard und Pl. A. Plattner, Helv. chim. Acta **32**, 284 (1949).

zahlreiche Alkylazulene geltenden Regeln⁷⁾ und zeigt, daß sich eine Methylgruppe am Fünfring befindet. Die Protonen des Siebenringes und die der zweiten Methylgruppe bilden ein ABCXY₃-System mit A-, B- und C-Protonen an den C-Atomen 5, 6 und 7, dem X-Proton am C-Atom 4 oder 8 und den Y₃-Methylprotonen eines substituierten 4- oder 8-Methyl-azulens.



Abbild. 1. NMR-Spektrum von 1,4-Dimethyl-azulen in Tetrachlormethan (δ in ppm)

Die Kopplungskonstanten betragen $J_{7,8}$ oder $J_{4,5} = 9.6$ Hz und $J_{4,6}$ oder $J_{6,8} = 1.5$ – 2.0 Hz. Das NMR-Spektrum von **1** in Trifluoressigsäure (Abbild. 2) zeigt, daß **1** vorwiegend im Gleichgewicht mit der konjugaten Säure **5** steht.



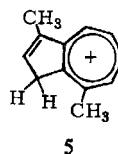
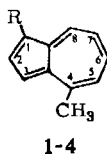
Abbild. 2. NMR-Spektrum von 1,4-Dimethyl-azulen in Trifluoressigsäure

Bei Azulenen mit Methylgruppen an den C-Atomen 1 und 8 werden die konjugaten Säuren durch Addition eines Protons in Stellung 1 und 3 gebildet, weil dadurch die sterische Hinderung verringert wird⁸⁾.

⁷⁾ D. Meuche, B. B. Molloy, D. H. Reid und E. Heilbronner, *Helv. chim. Acta* **46**, 2483 (1963); D. Meuche, W. Meier und E. Heilbronner, *ebenda* **46**, 1929 (1963).

⁸⁾ L. H. Chopard-Dit-Jean und E. Heilbronner, *Helv. chim. Acta* **35**, 2170 (1952).

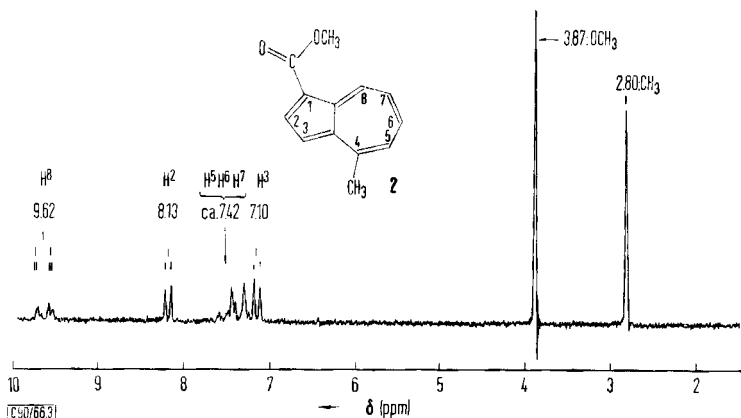
- 1: R = CH₃
 2: R = CO₂CH₃
 3: R = H
 4: R = CO₂H



Die mit Hexan eluierten Fraktionen des Chromatogramms des Moosextraktes enthalten neben einer wachsartigen Substanz vom Schmp. 91–92° und Carotinoiden eine angenehm nach Veilchen duftende Substanz vom Schmp. 77° und der Summenformel C₁₃H₁₄O₂, über deren Struktur wir später berichten werden.

Elution der Säule mit Hexan/Benzol lieferte 4-Methyl-1-methoxycarbonyl-azulen (2). Nach Reinigung über das 1.3.5-Trinitrobenzolat und Chromatographie erhielten wir den Naturstoff in rotviolettten Nadeln vom Schmp. 48–49°. Das UV- und sichtbare Absorptionsspektrum entspricht der Erwartung⁹⁾. Im IR-Spektrum findet man eine starke Carbonylbande bei 1710/cm. Aus dem NMR-Spektrum (Abbild. 3) ist ersichtlich, daß sich die Methoxycarbonylgruppe in Stellung 1 befinden muß. Die beiden benachbarten Fünfringprotonen an C-2 und -3 bilden ein AB-Spektrum mit $J = 4,4$ Hz. Die tiefen Resonanzfrequenzen der Protonen an C-2 und -8 beruhen auf ihrer Lage im Anisotropiefeld der Methoxycarbonylgruppe am C-Atom 1. Das Massenspektrum und die Elementaranalyse stimmen für die Bruttoformel C₁₃H₁₂O₂. 2 wurde durch Umsetzung von 4-Methyl-azulen (3) mit Oxalylbromid und anschließende Umsetzung mit Methanol synthetisiert.

Schmp. und Misch-Schmp. mit natürlichem Azulen liegen bei 48–49°.



Abbild. 3. NMR-Spektrum von 4-Methyl-1-methoxycarbonyl-azulen (2) in Tetrachlormethan

2 ist gegen siedende 1-proz. methanolische Kalilauge stabil und wird erst beim Erhitzen mit 10-proz. methanolischer Kalilauge zum 4-Methyl-1-carboxy-azulen (4) verseift. 4 liefert bei der Decarboxylierung mit Kupferpulver 4-Methyl-azulen (3).

⁹⁾ D. Ginsburg, Non Benzenoid Aromatic Compounds, London 1952.

1,4-Dimethyl-azulen und 4-Methyl-1-methoxycarbonyl-azulen sind die ersten in der Natur aufgefundenen, als solche vorliegenden Azulene. Sie dürften durch Dehydrierung entsprechender Sesquiterpene entstehen. In zahlreichen anderen Lebermoosen¹⁰⁾ und in höheren Pflanzen¹¹⁾ konnten solche Sesquiterpene nachgewiesen werden.

Herrn Prof. Dr. K. Hafner, Organisch-Chemisches Institut der Technischen Hochschule Darmstadt, danken wir für wertvolle Ratschläge betreffs der Synthese von 4-Methyl-1-methoxycarbonyl-azulen und die Überlassung von Chemikalien, Frau Dr. L. Bubewa-Twanowa, Chemisch-Pharmazeutisches Forschungsinstitut, Sofia, für die Überlassung einer Probe 1,4-Dimethyl-azulen-pikrat, Herrn Prof. Dr. V. Herout, Institut für Organische Chemie und Biochemie der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften, Prag, für die Vermittlung dieser Probe, Herrn Dr. R. Tümmeler, Forschungsinstitut M. v. Ardenne, Dresden-Weißer Hirsch, für die Aufnahme von Molekülmassenspektren, den Herren Dipl.-Chem. E. Bierwirth und Dipl.-Biol. M. Siegel, Institut für Pflanzenchemie der Technischen Universität Dresden, Tharandt, für ihre Hilfe beim Sammeln des Lebermooses und Herrn Dipl.-Forst-Ing. O. Wienhaus für die Überlassung von Bulnesol.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden im Apparat nach Thiele oder im Aluminiumblock bestimmt und sind nicht korrigiert. Die NMR-Aufnahmen erfolgten mit einem Varian A-60 Spektrometer. Die in δ -Werten angegebene Lage (ppm) der Signale bezieht sich auf internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$). Für die Dünnschichtchromatogramme wurde Aluminiumoxid verwendet. Die UV- und sichtbaren Spektren wurden mit Cyclohexan als Lösungsmittel gemessen.

Isolierung von 1,4-Dimethyl-azulen (1) und 4-Methyl-1-methoxycarbonyl-azulen (2) aus Calypogeia Trichomanis (L.) Corda: 265 g sorgfältig von Verunreinigungen befreites, bei Raumtemperatur getrocknetes und gemahlenes Moos vom Hochmoor des Pfahlberges (990 m ü. M., Westerbirge) werden 3 Tage mit Pentan extrahiert, der Extrakt auf 300 ccm eingengt und über 60 g Aluminiumoxid (Aktivität I, neutral) chromatographiert. 2 l Pentan eluieren 0.4 g blaues Öl, das in 50 ccm Pentan gelöst und mit 50 ccm eiskalter 80-proz. Phosphorsäure geschüttelt wird, wobei die blaue Farbe verschwindet. Die Phosphorsäure wird dreimal mit je 20 ccm Pentan gewaschen, dann mit 50 ccm Äther überschichtet und mit 600 ccm Eiswasser verdünnt. Nach dreimaligem Ausschütteln mit je 25 ccm Äther werden die vereinigten Ätherauszüge mit Wasser, Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das verbleibende Öl wird bei 0.01 Torr destilliert; das Destillat erstarrt beim Aufbewahren im Eisschrank zu tiefblauen Prismen vom Schmp. 23° und ist mit 1,4-Dimethyl-azulen (1) identisch. Ausb. 0.26 g (0.1%). R_F 0.78 (Al₂O₃, Akt. IV, neutral, Hexan).

UV- und sichtbares Spektrum: $\lambda_{\max} = 710, 652, 625, 595, 574, 555, 365, 348, 333, 332, 302, 288, 285, 242, 240 \text{ m}\mu$. ($\epsilon = 96, 300, 311, 363, 316, 274, 2880, 4860, 3180, 2930, 6080, 40700, 42600, 22200, 37000$).

C₁₂H₁₂ (156.2) Ber. C 92.26 H 7.74 Gef. C 92.20 H 7.80

1.3.5-Trinitro-benzolat: Rotbraune Nadeln, Schmp. 175° (in zugeschmolzener Kapillare).

Pikrat: Schwarzgrüne Nadeln, Schmp. 150—151°.

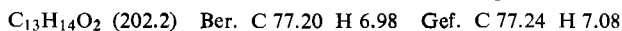
*Plattner und Lemay*²⁾ beschreiben 1 als blaues Öl und geben für das 1.3.5-Trinitro-benzolat den Schmp. 177—178° und für das Pikrat den Schmp. 142—143° an.

¹⁰⁾ S. Huneck, unveröffentlicht.

¹¹⁾ G. R. Chandhry, M. M. Dhar, N. Anand und M. L. Dhar, J. sci. ind. Res. [New Delhi], Sect. B 17, 159 (1958).

Anschließend wird die Säule mit 3 l Hexan eluiert und das Eluat auf 100 ccm eingengt, wobei ein Wachs ausfällt, das abgesaugt und wiederholt aus Methylchlorid/Aceton umkristallisiert wird: farblose Blättchen vom Schmp. 91—92°.

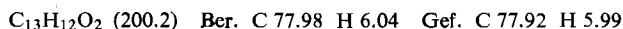
Das von Wachs befreite Hexan-Filtrat wird eingedampft, wobei ein orangeroter Rückstand hinterbleibt, der, aus wenigen ccm Pentan umkristallisiert, bei 10 Torr sublimiert und erneut aus Pentan kristallisiert wird: 50 mg farblose Prismen vom Schmp. 77°.



Anschließend wird die Säule mit 1 l Hexan/Benzol (1 : 1) eluiert, das Eluat eingedampft, der Rückstand mit 10 ccm Methanol erwärmt, die Lösung nach dem Abkühlen von ausgeschiedenem Wachs abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wird in das 1.3.5-Trinitro-benzol-Addukt übergeführt und dieses nach Umkristallisation aus Methanol in Hexan gelöst und durch Chromatographie an 10 g Aluminiumoxid (Akt. I, neutral) zerlegt. 500 ccm Hexan eluieren 50 mg Öl (0.019%), das nach kurzem Aufbewahren im Eisschrank in rotvioioletten Nadeln vom Schmp. 48—49° kristallisiert: es liegt 4-Methyl-1-methoxycarbonyl-azulen (2) vor.

UV- und sichtbares Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 626, 575, 533, 372, 356, 340, 300, 294, 289, 236 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 190, 450, 520, 8650, 4960, 4570, 39600, 34500, 34500, 22200$).

IR: 1710/cm (CO_2CH_3).



1.3.5-Trinitro-benzolat: Rotbraune, prismatische Nadeln mit kupfernem Glanz vom Schmp. 121—122°.

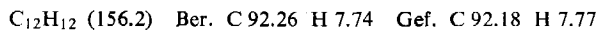
Darstellung von 1.4-Dimethyl-azulen (1): 18.0 g *Bulnesol* werden mit 1 g vorhydriertem Platindioxid in 100 ccm Eisessig 10 Stdn. hydriert, die Essigsäure i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus 10 ccm Aceton umkristallisiert: 15.0 g *Dihydroguajol* vom Schmp. 75—78° (keine Farbreaktion mit Brom in Chloroform).

15.0 g *Dihydroguajol* werden in 75 ccm Eisessig mit einer Lösung von 13.05 g *Chromtrioxid* in 75 ccm Wasser und 160 ccm Eisessig innerhalb von 3 Stdn. bei 70—75° oxydiert. Nach üblicher Aufarbeitung 11.0 g Öl, das laut Dünnschichtchromatogramm aus 4 Substanzen mit den R_F -Werten 0.88, 0.52 (Hauptmenge, Keton), 0.12 und Null besteht (Al_2O_3 , Akt. III, neutral, Benzol, Jod \rightarrow braune Flecken) und in 50 ccm Hexan an 300 g Aluminiumoxid (Akt. III, neutral) chromatographiert wird. Nach Elution mit 500 ccm Hexan eluieren 5 l Hexan 6.0 g Öl, das dünn-schichtchromatographisch einheitlich ist und mit *Semicarbazidhydrochlorid* 5.0 g *Semicarbazon* vom Schmp. 206—208° liefert. Dieses Semicarbazon wird mit 5.0 g *Phthalsäureanhydrid* 1 Stde. mit Wasserdampf destilliert, wobei 4.0 g *2.8-Dimethylbicyclo[5.3.0]decanon-(5)* resultieren.

4.0 g des *Dimethyl-bicyclodecanons* werden mit 1.0 g vorhydriertem Platindioxid in 100 ccm Eisessig 12 Stdn. unter Normalbedingungen hydriert. Nach üblicher Aufarbeitung werden 2.8 g dünn-schichtchromatographisch einheitliches Öl (R_F 0.22; Al_2O_3 , Akt. III, neutral, Jod) erhalten; dieses Öl wird mit 2.0 g *Kaliumhydrogensulfat* 20 Min. auf 200° erhitzt und das Reaktionsprodukt anschließend i. Vak. destilliert: 1.0 g Öl vom Sdp.₁₁ 97—100°.

1.0 g *Dehydratisierungsprodukt* wird mit 0.7 g *Schwefel* 1 Stde. auf 230° erhitzt und das gebildete 1.4-Dimethyl-azulen i. Vak. abdestilliert: 240 mg. Nach Reinigung über das 1.3.5-Trinitro-benzolat und chromatographischer Zerlegung des Adduktes an Aluminiumoxid resultieren 23.4 mg 1 als blaues Öl.

UV- und sichtbares Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 718, 650, 620, 595, 575, 555, 365, 348, 340, 333, 302, 288, 282, 240 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 90, 283, 292, 345, 340, 256, 2610, 4420, 3190, 2790, 5760, 45000, 47100, 24700$).



1.3.5-Trinitro-benzolat: Schmp. 175—176° (aus Methanol) (Lit.³⁾: Schmp. 177—178°.

Darstellung von 4-Methyl-1-methoxycarbonyl-azulen (2): Zu einer siedenden Lösung von 1.0 g 4-Methyl-azulen (3) (gewonnen aus Azulen und Methyllithium nach l. c.¹²⁾) in 30 ccm über Phosphorpentoxid getrocknetem und frisch destilliertem Tetrachlormethan wird eine Lösung von 1.5 g Oxalylbromid in 10 ccm Tetrachlormethan getropft, wobei die Farbe von Blau nach Rot umschlägt. Nach weiteren 20 Min. Erhitzen unter Rückfluß werden zu der siedenden Lösung 2.5 ccm absol. Methanol getropft, wobei sich das Reaktionsgemisch schmutzig-grün bis rotbraun verfärbt. Nach 2 Stdn. Aufbewahren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittelgemisch auf dem Wasserbad abdestilliert, der Rückstand wiederholt ausgeäthert, die äther. Lösung mit Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 0.9 g rotviolettes Öl, das mit 50 ccm Hexan unter Erwärmung digeriert wird, wobei sich das Hexan rotviolett färbt und ein rotes Öl zurückbleibt. Die Hexanlösung wird über 30 g Aluminiumoxid (Akt. II, neutral) chromatographiert: 500 ccm Hexan/Benzol (1:1) eluieren 0.6 g Öl, das mit 0.6 g 1.3.5-Trinitrobenzol 1.0 g Addukt liefert. Das Addukt wird in 400 ccm Hexan unter Erwärmung gelöst und über 30 g Aluminiumoxid (Akt. II, neutral) chromatographiert: 3 l Hexan eluieren ein Öl, das spontan zu rotvioletten Nadeln vom Schmp. 48–49° kristallisiert. Ausb. 0.5 g. *R_F* 0.55 (Al₂O₃, Akt. III, neutral, Äther).

UV- und sichtbares Spektrum: $\lambda_{\max} = 626, 572, 535, 369, 351, 340, 300, 294, 289, 235 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 188, 500, 562, 8450, 5270, 5030, 44500, 40600, 40600, 22000$).

C₁₃H₁₂O₂ (200.2) Ber. C 77.98 H 6.04 Gef. C 78.01 H 6.01

1.3.5-Trinitro-benzolat: Rotbraune Nadeln vom Schmp. 121°.

4-Methyl-1-carboxy-azulen (4): 0.15 g 2 werden mit 10 ccm 10-proz. methanol. Kalilauge 2 Stdn. unter Stickstoff auf dem Wasserbad erhitzt; anschließend wird das Methanol i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, die rotviolette Lösung dreimal mit je 10 ccm Äther ausgeschüttelt, mit 5-proz. Schwefelsäure angesäuert und das ausgefallene Azulen mit 30 ccm Äther ausgeschüttelt. Die äther. Lösung wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand liefert aus Aceton/Hexan 0.11 g rote, zu Drusen vereinigte Prismen, die bei 192–193° unter Zersetzung und Abscheidung eines blauen Öles im kälteren Teil der Kapillare schmelzen.

C₁₂H₁₀O₂ (186.2) Ber. C 77.40 H 5.41 Gef. C 77.46 H 5.40

Decarboxylierung von 4 zu 4-Methyl-azulen (3): 40.0 mg 4 werden mit 150 mg Kupferpulver in einem Reagenzglas im Stickstoffstrom 5 Min. auf 195–200° erhitzt, wobei sich ein blaues Öl abscheidet, dessen 1.3.5-Trinitro-benzolat in rotbraunen Nadeln vom Schmp. 178–179° kristallisiert und im Misch-Schmp. mit synthetischem 4-Methyl-azulen-[1.3.5-trinitro-benzolat] vom Schmp. 178–179° keine Depression zeigt.

¹²⁾ K. Hafner und H. Weldes, Liebigs Ann. Chem. 606, 90 (1957).