

## Autoxydationsprodukte des Guaiazulens

Von

**M. Pailer\*** und **H. Lobenwein**

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 31. März 1971)

### *Autoxidation Products of Guaiazulene*

Guaiazulene exposed to air undergoes autoxidation. The products were separated by chromatography, and the three major products characterized: 3,3'-diguaiiazulenyl, 1,4-dimethyl-3-(3'-guaiazulenyl)-6-isopropyl-5*H*-inden-5-one, and 1,4-dimethyl-3-(3'-guaiazulenyl)-5-oxo-6-isopropyl-5*H*-inden-7-aldehyde.

Guaiazulen wird bei Luftzutritt durch Autoxydation verändert. Die dabei auftretenden Produkte wurden chromatographisch aufgetrennt und die drei als Hauptmenge auftretenden Verbindungen charakterisiert: 3,3'-Diguaiiazulenyl, 1,4-Dimethyl-3-(3'-guaiazulenyl)-6-isopropyl-5*H*-inden-5-on, 1,4-Dimethyl-3-(3'-guaiazulenyl)-5-oxo-6-isopropyl-5*H*-inden-7-aldehyd.

Azulene werden unter Luft- und Lichteinwirkung<sup>1, 2</sup> auf charakteristische Weise verändert. Dies läßt sich rein optisch an der „Vergrünung“ erkennen. Im Dünnschichtchromatogramm eines solchen „vergrünerten“ Produktes erkennt man, daß es sich hierbei um ein Substanzengemisch von blauen, grünen, gelben, roten, violetten und braunen Verbindungen handelt. *Treibs*<sup>3</sup> erhielt bei Autoxydationsversuchen mit O<sub>2</sub> ähnliche Gemische, die bei der Auftrennung auf einer Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Säule ebenfalls verschiedene farbige Substanzen ergaben. Das gleiche Substanzengemisch findet man auch bei gealterten pharmazeutischen Azulenpräparaten.

In dieser Arbeit wird versucht, aus Guaiazulen unter möglichst natürlichen Alterungsbedingungen in annehmbarer Zeit „vergrünertes“ Guaiazulen herzustellen, das Gemisch aufzutrennen und die Strukturen einiger der entstandenen Verbindungen aufzuklären. Um ein „vergrünertes“ Produkt zu erhalten, haben wir Guaiazulen auf Kieselgel aufgebracht

\* Herrn Prof. Dr. H. Nowotny gewidmet.

<sup>1</sup> Y. Asahina, J. Pharm. Soc. Japan **48**, 1 (1928); **52**, 2 (1932).

<sup>2</sup> W. Treibs, Fortsch. chem. Forsch. **3**, 374 (1955).

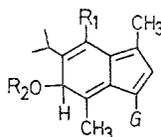
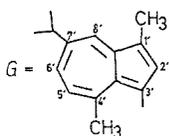
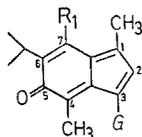
<sup>3</sup> W. Treibs, Chem. Ber. **90**, 761 (1957); Naturwissensch. **48**, 130 (1961).

und eine Woche lang an der Luft stehengelassen. Während dieser Zeit ändert sich die Farbe von blau nach dunkelgrün. Das so erhaltene Substanzengemisch wurde auf einer Kieselgel-Stufensäule aufgetrennt und, soweit notwendig, mittels präparativer *DC* weiter gereinigt.

Auf diese Weise konnten wir aus dem komplexen Gemisch eine grüne Verbindung (**1**) sowie in Hauptmenge eine rote (**2**) und eine violette Verbindung (**3**) erhalten.

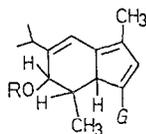
Die Strukturen dieser drei isolierten und von uns untersuchten Verbindungen seien hier vorweggenommen.

Bei **1** handelt es sich um das 3,3'-Diguaiiazulenyl. Dieser Schluß ergibt sich aus der vollständigen Übereinstimmung der spektroskopischen Daten (IR, UV, NMR und MS) mit denen eines nach *Hagen* und *Heilbronner*<sup>4</sup> synthetisch hergestellten Produktes. Die Strukturen von **2** und **3**, deren Aufklärung mit vorwiegend spektroskopischen Methoden der Inhalt der vorliegenden Arbeit ist, konnten mit großer Wahrscheinlichkeit als 1,4-Dimethyl-3-(3'-guaiazulenyl)-6-isopropyl-5*H*-inden-5-on (**2**) bzw. 1,4-Dimethyl-3-(3'-guaiazulenyl)-5-oxo-6-isopropyl-5*H*-inden-7-aldehyd (**3**) bestimmt werden.

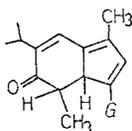


- 2:**  $R_1 = H$   
**3:**  $R_1 = CHO$   
**4:**  $R_1 = CH_2OH$   
**5:**  $R_1 = CH_2OCOCH_3$

- 6:**  $R_1 = R_2 = H$   
**7:**  $R_1 = H$   
 $R_2 = COCH_3$   
**8:**  $R_1 = CH_2OH$   
 $R_2 = H$   
**9:**  $R_1 = CH_2OCOCH_3$   
 $R_2 = COCH_3$



- 10:**  $R = H$   
**11:**  $R = COCH_3$



**12**

*Hagen* und *Heilbronner*<sup>4</sup> haben in den Absorptionsspektren im UV- und sichtbaren Bereich von 2.2'- und 3.3'-Diguaiazulenyl charakteristische Unterschiede festgestellt. Die Absorptionsspektren von **2** und **3** ähneln denen des Guaiazolens bzw. des 3.3'-Diguaiazolens. Es scheint also eine 3.3'-Verknüpfung vorzuliegen. Die IR-Spektren der Verbindungen **2** und **3** in CCl<sub>4</sub> sind dem Guaiazolenspektrum sehr ähnlich. Man findet übereinstimmend die Banden von CH<sub>3</sub>-Streckschwingungen bei 2960 cm<sup>-1</sup>, die Deformationsschwingungen von CH<sub>3</sub>- und Isopropylgruppen bei 1370—1470 cm<sup>-1</sup> und die Streckschwingungen aromatischer C—C-Bindungen bei 1540—1550 cm<sup>-1</sup>. Abweichend vom Guaiazolenspektrum treten noch zusätzlich Banden von Streckschwingungen olefinischer C=C-Bindungen bei 1600 cm<sup>-1</sup> sowie starke Carbonylbanden bei 1705 cm<sup>-1</sup> bei **2** bzw. 1710 und 1690 cm<sup>-1</sup> bei **3** auf.

Die Massenspektren der Verbindungen zeigen nur wenige Signale, was typisch für Azulenspektren ist. Man findet nur Bruchstücke, die durch Abspaltung von Alkylresten entstanden sind. Einem (*M*—15)-peak entspricht eine Methyl-, einem (*M*—42)-peak eine Propylenabspaltung. In den Massenspektren der synthetisch hergestellten 2.2'- und 3.3'-Diguaiazolens-Verbindungen wurden neben einem (*M*—15)- auch ein (*M*—43)-Bruchstück gefunden<sup>4</sup>. Die Tatsache, daß bei unseren Verbindungen **2** und **3** ein intensiver (*M*—42)-peak auftritt, deutet darauf hin, daß es sich bei dieser Fragmentierung um eine *McLafferty*-Umlagerung handelt, daß also eine Isopropylgruppe einer Ketogruppe benachbart ist.

Aus den Massenspektren und den Analysendaten konnte für **2** eine Summenformel C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O und für **3** C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> abgeleitet werden. Es handelt sich also um Verbindungen, die durch Vereinigung von zwei Guaiazolenen, C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>, entstanden sein müssen, wobei bei **2** interessanterweise 1 C-Atom verlorengegangen ist.

Im 100 MHz-NMR-Spektrum von **2** findet man folgende Signale ( $\delta$ -Werte in ppm): 1.26 (6H, Dublett, *J* = 7 Hz); 1.32 (6H, Dublett, *J* = 7 Hz), 2.04; 2.49; 2.59 und 2.62 (je 3H, Singletts); 2.93 und 2.94 (je 1H, Septetts, *J* = 7 Hz); 6.80 (2H, Singlett); 6.86 (1H, Dublett, *J* = 11 Hz); 7.30 (1H, dublettisches Dublett, *J*<sub>1</sub> = 11 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2 Hz); 7.34 (1H, Singlett) und 8.09 (1H, Dublett, *J* = 2 Hz).

Es müssen also 2 Isopropylgruppen (1.26; 1.32; 2.93 und 2.94 ppm), 4 aromatische bzw. olefinische Methylgruppen sowie 6 olefinische bzw. aromatische Protonen vorliegen. Auf Grund der chemischen Verschiebung und der charakteristischen Kopplungskonstanten läßt sich aus letzteren der Vorliegen eines im 5-Ring substituierten Guaiazu-

<sup>4</sup> *R. Hagen* und *E. Heilbronner*, *Helv. Chim. Acta* **51**, 45 (1968).

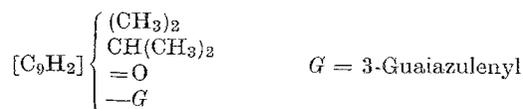
lens ableiten (H-2 oder H-3 7.34 ppm; H-5 6.86 ppm; H-6 7.30 ppm und H-8 8.09 ppm). Für den Rest des Moleküls verbleiben also neben 1 Isopropyl- und 2 Methylgruppen noch 2 aromatische bzw. olefinische Protonen. Die Entscheidung, ob das Guaiazulen in 2- oder 3-Stellung substituiert ist, läßt sich aus einem in  $\text{CF}_3\text{COOH}$  aufgenommenen NMR-Spektrum ableiten.

Mit starken Säuren werden Guaiazulen bzw. 2,2'- und 3,3'-Diguaiiazulene in Stellung 3 bzw. 3' protoniert. Je nach Substitution des Guaiazulens in 2- oder 3-Stellung findet man daher bei etwa 4.5 ppm Signale einer Methylen- bzw. bei etwa 5.2 ppm einer Methingruppe. Eine  $\text{CF}_3\text{COOH}$ -Aufnahme von **2** zeigt ein 1 H-Signal bei 5.09 ppm, was die auf Grund der UV-Spektren vermutete 3'-Verknüpfung des Guaiazulens mit dem Rest des Moleküls beweist. Das NMR-Spektrum von **3** ist dem von **2** sehr ähnlich. Im 100 MHz-NMR-Spektrum von **3** (Tab. 1) findet man die Signale von zwei Isopropyl- und vier Methylgruppen. Außerdem läßt sich auch hier in Verbindung mit einer  $\text{CF}_3\text{COOH}$ -Aufnahme das Vorliegen eines in 3-substituierten unveränderten Guaiazulens erkennen. Der charakteristische Unterschied zu **2** ist ein Signal bei 10.55 ppm, das einer Aldehydgruppe zuzuschreiben ist, wogegen die Anzahl der aromatischen oder olefinischen Protonen um Eins vermindert ist.

Beim Vergleich der NMR-Daten beider Verbindungen fällt auf, daß das Signal eines tert. Isopropylprotons um etwa 0.8 ppm und das einer Methylgruppe um 0.27 ppm nach tieferem Feld verschoben ist, was offenbar auf den Einfluß der zusätzlichen Aldehydgruppe in Substanz **3** zurückzuführen ist. Dabei wird das tert. Isopropylproton wesentlich stärker beeinflusst als die Methylgruppe. Dies spricht dafür, daß die Methylgruppe nicht unmittelbar der Aldehydgruppe benachbart ist, während die Isopropylgruppe in direkter Nachbarschaft stehen muß.

Da der Unterschied zwischen **2** und **3** offenbar nur in einer zusätzlich vorhandenen Aldehydgruppe liegt, haben wir Verbindung **3** mit  $\text{Rh}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_3\text{Cl}^{5,6}$  decarboxyliert und dabei eine neue Substanz  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}$  erhalten, die in allen Eigenschaften ( $R_f$ -Werte, IR-, MS- und NMR-Spektren) mit **2** identisch war.

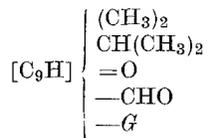
Auf Grund der bisherigen Befunde ergibt sich also für **2** folgende Partialstruktur:



<sup>5</sup> J. A. Osborn und G. Wilkinson, J. Chem. Soc. A **1966**, 1711.

<sup>6</sup> J. Tsuji und K. Ohno, Tetrahedron Letters **1967**, 2173.

und für 3:



Das Grundgerüst des restlichen Moleküls enthält also 7 Doppelbindungs-äquivalente, wovon eines auf die Carbonylgruppe zurückzuführen ist. Durch Ausschluß von an sich möglichen Strukturen, die aber auf Grund der

Tabelle 1.  $\delta$ -Werte in

MHz	Verbdg. Nr.	<i>Me</i> -1	<i>Me</i> -4	<i>i</i> -Propyl-6	tert. H ( <i>i</i> -Propyl-6)	H-2	H-3a	H-4	H-5
(60)	Guaiazulen								
(60)	<b>1</b>								
(100)	<b>2</b>	2,49	2,04	1,26	~2,93	6,80			
(100)	<b>3</b>	2,76	2,08	1,28	3,75	6,97			
(100)	<b>6</b>	2,35	1,77	1,25	~2,85	6,80			5,13*
(100)	<b>7</b>	2,22	1,75*	1,24	~2,85	6,81			6,78*
(100)	<b>8</b>	2,35	1,76	1,22	3,25	6,88			5,17*
(100)	<b>9</b>	2,26	1,76*	1,26	3,30	6,96			6,82*
(60)	<b>4</b>	2,58	2,05	1,23	3,33	6,86			
(60)	<b>5</b>	2,62	2,07	1,29	3,21	6,93			
(100)	<b>12</b>	3,03	1,52	1,33	~2,98	6,97	4,40	3,51	

\* Doppelsignale, die bei höherer Temperatur zusammenfallen.

Die Zuordnungen zwischen *Me*, *Me* und *Me*-1, H-2 und H-7 und zwischen Acetyl und *Me*-4 sind z. T. unsicher.

spektroskopischen Befunde auszuschließen sind, ergibt sich der Schluß, daß es sich um ein Bicyclo-nonatetraenon handeln muß. Dieses könnte noch in Form der Bicyclen[6.1.0], [5.2.0] und [4.3.0] vorliegen. Von diesen Möglichkeiten sind jedoch die ersten zwei ziemlich unwahrscheinlich.

Auf Grund der festgestellten *McLafferty*-Umlagerung und der starken Beeinflussung des tert. Isopropylprotons bei **3** durch die Aldehydgruppe

müssen die —CHO—, die —CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>— und die Carbonylgruppe in der angeführten Reihenfolge einander benachbart sein. Mit dieser Reihenfolge der Substituenten müßte man aber für den [6.1.0]-Bicyclus einen anellierten Cyclopropenring und für den [5.2.0]-Bicyclus einen anellierten Cyclobutadienring annehmen, was wegen der zu erwartenden Instabilität wenig wahrscheinlich erscheint und außerdem nur durch tiefgreifende Umlagerung des eingesetzten Guaiazulens möglich wäre. Überdies lassen sich diese Strukturen auf Grund der spektroskopischen Daten der unten diskutierten Umwandlungsprodukte mit Sicherheit ausschließen. Für

ppm, Lösungsmittel CCl<sub>4</sub>

H-7				Me	Me	i-Propyl-7'	tert. H (i-Propyl-7')	H-3'/H-2'	H-5'	H-6'	H-8'
				2,61	2,76	1,36	3,04	7,06/ 7,48	6,84	7,28	8,05
				2,68	2,15	1,40	3,04	7,40	6,65	7,19	8,08
6,80				2,62	2,59	1,32	~2,94	7,34	6,86	7,30	8,09
	10,55			2,60	2,56	1,35	3,02	7,25	6,83	7,25	8,02
6,73		~1,5		2,57	2,57	1,34	~2,92	7,35	6,77	7,21	8,03
6,72			1,82*	2,59	2,63*	1,33	~2,92	7,44	6,79	7,21	8,00
	4,45	~2,1		2,56	2,56	1,34	3,00	7,34	6,76	7,22	8,01
			1,98	2,60	2,65*	1,35	3,02	7,45	6,80	7,24	8,02
			1,83*	2,60	2,58	1,35	3,03	7,30	6,81	7,26	8,05
	4,53	~1,9		2,60	2,58	1,35	3,03	7,30	6,81	7,26	8,05
				2,60	2,62	1,38	3,06	7,30	6,86	7,30	8,08
7,14				2,62	2,56	1,37	~2,98	7,14	6,80	7,20	7,96

die Bildung eines Bicyclo[4.3.0]nonatetraenons aus einem Guaiazulen wäre lediglich eine Ringverengung von einem 7- zu einem 6-Ring notwendig. Schließt man außerdem die Wanderung von Methyl- und Isopropylgruppen aus, so muß die Aldehyd-, die Isopropyl- und die Keto-Gruppe am 6-Ring lokalisiert sein. Weitere Hinweise auf die Verteilung der Substituenten im Ringsystem ergeben sich aus den folgenden spektroskopischen Daten:

Der Guaiazulenylnrest besitzt im Gegensatz zum nichtaromatischen Bicyclo[4.3.0]nonatetraenon einen Ringstrom<sup>4</sup>, der sich bei einer räumlich genügend nahen Methylgruppe im zweiten Ringsystem durch seinen

Abschirmungseffekt bemerkbar machen sollte. Von den 4 Methylgruppen in **2** geben drei im NMR-Spektrum Signale bei  $\delta$ -Werten, wie sie für aromatische bzw. olefinische Methylgruppen erwartet werden (2.62 ppm, 2.59 ppm und 2.49 ppm), während eine Methylgruppe bei deutlich höherem Feld (2.04 ppm) erscheint. Dieselben Verhältnisse findet man auch bei **3** (2.60 ppm, 2.56 ppm und 2.76 ppm bzw. 2.08 ppm). Beim Vergleich der chemischen Verschiebungen der Methylgruppen am Guaiazulen und am 3,3'-Diguaiazulenyl beobachtet man als Folge des Ringstromes eine Verschiebung der Lage des Signals der 4-Methylgruppe um 0,6 ppm nach höherem Feld<sup>4</sup>. Es ist also wahrscheinlich, daß im Bicyclo[4.3.0]nonatetraenon eine Methylgruppe und der Guaiazulenylrest in peri-Stellung zueinanderstehen.

Vergleicht man die  $\delta$ -Werte der 4-Methylgruppen im Guaiazulen und 3-Aldehydoguaiazulen<sup>7</sup>, so bewirkt die Einführung der Aldehydgruppe in peri-Stellung eine Verschiebung um 0,27 ppm nach tieferem Feld. Einen ähnlichen Unterschied in den  $\delta$ -Werten einer Methylgruppe findet man auch beim Vergleich der Spektren von **2** und **3**. Die zusätzliche Aldehydgruppe in **3** hat gegenüber der Verbindung **2** nur auf eine einzige der 4-Methylgruppen einen größeren Einfluß. Diese kann wegen des unveränderten  $\delta$ -Wertes bei 2,08 ppm nicht die durch den Ringstrom abgeschirmte, sondern nur eine der übrigen 3 Methylgruppen sein. Mit gewisser Wahrscheinlichkeit sollte daher die Aldehydgruppe und die zweite Methylgruppe in **3** in derselben relativen Konfiguration stehen, also in peri-Stellung.

Ein weiterer Hinweis auf die Stellung der Substituenten ergibt sich aus der Tatsache, daß die beiden olefinischen Protonen in **2** (6,80 ppm) als Singlett erscheinen, und daß auch bei chemischer Veränderung der Umgebung und, damit verbunden, einer Verschiebung der Signallage eines der beiden Protonen, wie später gezeigt wird, keine Kopplung auftritt. Die beiden Protonen können also nicht zueinander benachbart sein.

Die angenommenen Strukturen für **2** und **3** werden durch diese spektroskopischen Befunde zwar wahrscheinlich gemacht, bedürfen aber zu ihrer Stützung noch weiterer Untersuchungen.

Wir haben daher versucht, diese Annahme durch Umwandlungen auf chemischem Wege sicherzustellen. Leider haben weder die üblichen oxidativen Abbaureaktionen noch katalytische Hydrierungen brauchbare Ergebnisse gezeitigt. Der Versuch einer Ringerweiterung des Ketons mit Persäuren nach *Baeyer-Villiger* führte nur zu Verharzung. Reduktionsversuche nach *Huang Minlon* brachten ebenfalls keine definierbaren Produkte. Als wertvoll erwies sich aber die spektroskopische Untersuchung von Verbindungen, die durch Reduktion der Keto- bzw. Aldehydgruppe hergestellt wurden.

<sup>7</sup> K. Kohara, Bull. Chem. Soc. Japan **42**, 11, 3229 (1969).

Zu diesem Zweck haben wir die Verbindung **2** durch Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  in den entsprechenden Alkohol **6** und dessen Acetat **7** übergeführt. In Substanz **3** konnten die beiden Carbonylfunktionen selektiv reduziert werden. Mit  $\text{LiAlH}_4$  erhielten wir durch Reduktion beider Gruppen den Dialkohol **8** bzw. dessen Acetat **9**, während mit  $\text{NaBH}_4$  nur die Aldehydgruppe reduziert wurde, wobei ein Monoalkohol **4** bzw. dessen Monoacetat **5** erhalten wurde. Außerdem gelang es uns, über eine modifizierte  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion sowohl aus **2** als auch aus dem entsprechenden Alkohol **6** einen instabilen Dihydroalkohol **10** und dessen Acetat **11** herzustellen, die allerdings nur durch ihr IR- bzw. Massenspektrum charakterisiert werden konnten. Aus **10** entsteht durch Luftsauerstoff eine stabile hellblaue Verbindung **12**, die nach Ausweis des IR-, NMR- und Massenspektrums ein Dihydroketon von **2** ist. Daß bei der Reduktion und der Acetylierung keine Umlagerung eingetreten ist, haben wir durch reduktive Abspaltung der Acetylgruppe in **7** mittels  $\text{LiAlH}_4$  zu Verbindung **6** und Rückoxydation von **6** mit *Jones*-Reagens in die Ausgangsverbindung **2** sichergestellt. Beim Versuch, mit einer Dehydrierungsreaktion das Dihydroketon **12** wieder in **2** überzuführen, konnten wir nur eine sehr geringe Menge einer roten Substanz isolieren, die nach  $R_f$ -Wert und Mikro-IR mit **2** identisch war.

Die NMR-Daten der so erhaltenen Verbindungen sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Die NMR-Spektren der Reduktionsprodukte unterscheiden sich von den entsprechenden Ausgangsverbindungen im wesentlichen nur durch charakteristische Verschiebungen der Signale von 2 Methylgruppen und einer Isopropylgruppe. Die Signale des Guaiazulenynteils bleiben also von den durch die chemischen Reaktionen herbeigeführten Veränderungen unberührt.

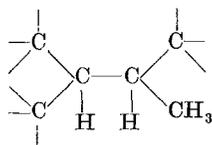
Die Einflüsse der Aldehyd- und der Ketogruppe auf die Methylgruppen im gleichen Ringsystem werden besonders deutlich beim Vergleich der  $\delta$ -Werte dieser Methylgruppen mit denen der entsprechenden Alkohole. Beim Vergleich von **2** mit **6** fällt auf, daß das Signal einer Methylgruppe von 2.04 ppm zu 1.77 ppm verschoben wird. Diese Verschiebung zu höherem Feld kommt offenbar durch den Wegfall des Einflusses einer benachbarten Carbonylgruppe zustande. Die Lage bei 1.77 ppm weist aber darauf hin, daß diese Methylgruppe unter dem Einfluß des Ringstromes des Guaiazulenringes stehen muß, was einen neuerlichen Hinweis auf die peri-Stellung dieser Methyl- und der Guaiazulenygruppe liefert. Dieselbe Verschiebung erleidet auch die Methylgruppe bei 2.08 ppm in **3** bei der Reduktion zum Dialkohol **8** (1.76 ppm).

Beim Vergleich von **3** und **8** beobachtet man zusätzlich die Verschiebung eines Methylsignals von 2.76 zu 2.35 ppm, was offenbar dem Wegfall des Einflusses der Aldehydgruppe und der Ketogruppe zuzu-

schreiben ist. Diese Methylgruppe hat hier dieselbe chemische Verschiebung wie im Alkohol **6**. Eine geringfügigere Änderung dieses Methylsignals in dieselbe Richtung beobachtet man auch beim Übergang vom Aldehyd **3** zum Monoalkohol **4**. Sie entspricht etwa dem Unterschied zwischen dem Methylsignal im Guaiazulen und 3-Aldehydguaiiazulen.

Im Alkohol **6** erscheinen die Signale der beiden olefinischen Protonen, die im Keton **2** als Singlett bei 6.80 ppm auftreten, nunmehr bei verschiedenen  $\delta$ -Werten (6.80 und 6.73 ppm), aber nach wie vor als Singletts, sie können also nicht direkt benachbart sein. Ferner findet man in **6** bei 40° C ein Doppelsignal (1H) bei etwa 5.13 ppm, das jedoch bei einer Temperatur über 70° C zu einem Signal zusammenfällt. Dieses Signal ist dem neuen Proton neben der OH-Gruppe zuzuordnen. Ferner findet man erwartungsgemäß ein Signal des OH-Protons bei 1.5 ppm, das mit D<sub>2</sub>O austauscht. Die Tatsache, daß sowohl die zwei olefinischen Protonen als auch das neue  $\alpha$ -H-Atom des Alkohols als Singlett erscheinen, ist ein Beweis dafür, daß bei Verbindung **2** in den beiden o-Stellungen zur Keto-Gruppe kein Proton sein kann. Beim Übergang vom Alkohol **6** zum Acetat **7** bzw. von **8** zu **9** findet man eine überraschend hohe (1.6 ppm) Verschiebung des Signals des  $\alpha$ -H-Atoms nach tieferem Feld. Dies ließ zunächst eine Umlagerung vermuten, was aber auf Grund der früher erwähnten Reaktionsfolge von **7** über **6** nach **2** auszuschließen ist.

Im Dihydroketon **12** findet man bei etwas tieferem Feld als in **2** wieder zwei Singletts (je 1H), die den beiden olefinischen Protonen zuzuordnen sind. Von den 4 Methylsignalen in **2** wird eines (3H) nach höherem Feld ( $\delta = 1.52$  ppm) verschoben und erscheint als Dublett ( $J = 7$  Hz). Ferner findet man zwei neue Signale (je 1H), ein Dublett bei 4.40 ppm ( $J = 3.5$  Hz) und ein Multiplett bei 3.51 ppm. Durch Einstrahlen bei 1.52 ppm vereinfacht sich das Multiplett zu einem Dublett mit  $J = 3.5$  Hz, durch Einstrahlen bei 4.4 ppm zu einem Quartett ( $J = 7$  Hz). Durch Einstrahlen bei 3.51 ppm werden die beiden Dubletts bei 4.40 und 1.52 ppm zu Singletts vereinfacht. Daraus läßt sich eindeutig folgende Partialstruktur ableiten:

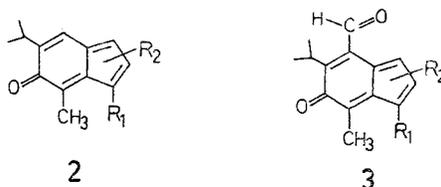


Aus den oben angeführten Befunden geht hervor, daß in Verbindung **3** alle 4 Positionen des 6-Ringes substituiert sein müssen [CHO, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, =O und CH<sub>3</sub> oder G]. Eine Methyl- und eine Guaiazulenylgruppe oder zwei Methylgruppen müssen demnach im 5-Ring lokalisiert sein.

Die Möglichkeit mit 2 Methylgruppen ist mit der oben abgeleiteten Partialstruktur des Dihydroketons **12** völlig unvereinbar, weil in diesem

Fälle entweder eine Methylengruppe oder Kopplungen mit den olefinischen Protonen auftreten müßten. Der 5-Ring muß also eine Methyl- und eine Guaiazulengruppe tragen. Die Partialstruktur in **12** kann nur die Methylgruppe am 6-Ring betreffen, da bei allen denkbaren Möglichkeiten, bei denen eine Doppelbindung im 5-Ring hydriert ist, weitere Kopplungen bzw. Methylenprotonen beobachtet werden müssen.

Für **2** und **3** ergeben sich somit folgende Strukturen:



Schließt man eine Wanderung der Methylgruppe bei der Bildung dieser Produkte aus Guaiazulen aus und berücksichtigt ferner die früher diskutierten Einflüsse des Guaiazulenylreste bzw. der Aldehydgruppe auf die Methylgruppen im „Indenonsystem“, so handelt es sich bei **2** und **3** um das 1.4-Dimethyl-3-(3'-guaiazulenyl)-6-isopropyl-5*H*-inden-5-on (**2**) bzw. um den 1.4-Dimethyl-3-(3'-guaiazulenyl)-5-oxo-6-isopropyl-5*H*-inden-7-aldehyd (**3**).

Wir danken Herrn Dr. *G. Schulz* (Sandoz-Forschungsinstitut Wien) und Herrn Dr. *W. Kump* (Basel) für die Aufnahme von 100 MHz-NMR-Spektren.

### Experimenteller Teil

#### Gewinnung von **1**, **2** und **3**

20 g Guaiazulen (Azulen 100% rein der Fa. Dragoco) werden in Cyclohexan gelöst, 500 g Kieselgel (0.05—0.2 mm) zugefügt und das Gemisch im Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Das so beschichtete Kieselgel läßt man eine Woche an der Luft stehen. Anschließend wird das Substanzgemisch mit Methanol eluiert und das Lösungsmittel im Vak. entfernt. Der Rückstand wird auf einer Stufensäule (500 g Kieselgel, 0.05—0.2 mm) mit Lösungsmitteln steigender Polarität chromatographiert. Mit Petroläther—Cyclohexan (2 : 1) erhält man **1**, mit Cyclohexan—Benzol (1 : 1) **2**, mit Benzol **3**. Die Lösungsmittel werden entfernt und die Rückstände durch präparative DC (Kieselgel PF<sub>254</sub> gipshaltig, Schichtdicke 1 mm) weiter gereinigt. Als Laufmittel verwendet man bei **1** n-Hexan, bei **2** Cyclohexan—Benzol (1 : 1) und bei **3** Benzol. Die Zonen werden abgekratzt, mit Äther eluiert und das Lösungsmittel im Vak. unter Spülen mit N<sub>2</sub> abdestilliert.

Von der blaugrünen Verbindung **1** konnten 45 mg isoliert werden. **1** zeigt alle spektroskopischen Daten eines 3.3'-Diguaiazulenyls.

1.4-Dimethyl-3-(3'-guaiazulenyl)-6-isopropyl-5*H*-inden-5-on (**2**), Ausb. 1 g  
 $C_{29}H_{32}O$  (396,6). Ber. C 87.87, H 8.10. Gef. C 88.06, H 8.10.

Molekülion = 396; Fragmentierung: (*M*—15), (*M*—42) und (*M*—15—42).

1.4-Dimethyl-3-(3'-guaiazulenyl)-5-oxo-6-isopropyl-5*H*-inden-7-aldehyd (**3**), Ausb. 780 mg.

$C_{30}H_{32}O_2$  (424,6). Ber. C 84.90, H 7.54. Gef. C 84.00, H 7.83.

Molekülion = 424; Fragmentierung: (*M*—15), (*M*—42) und (*M*—15—42).

1.4-Dimethyl-3-(3'-guaiazulenyl)-6-isopropyl-5*H*-inden-5-ol (**6**)

a) Durch Reduktion von **2**. 200 mg **2** werden in 20 ml absol. Äther gelöst und zu einer Suspension von 10 mg  $LiAlH_4$  in 5 ml absol. Äther unter Rühren und Kühlung zugetropft. Nach 5 Min. gibt man vorsichtig  $H_2O$  zu und äthert aus. Die Ätherphase wird mit Wasser gewaschen und mit  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mittels präparativer *DC* aufgetrennt. Man isoliert 185 mg (92% d. Th.) eines grünblauen Schaumes ( $R_f = 0.30$ , Benzol).

$IR_{CCl_4}$  3590  $cm^{-1}$  (—OH).

$C_{29}H_{34}O$ . *MG* 398. Molekülion = 398; Fragmentierung: (*M*—15), (*M*—18), (*M*—42) und (*M*—15—18—42).

b) Durch  $LiAlH_4$ -Spaltung von **7**. 100 mg **7** werden mit 5 mg  $LiAlH_4$  wie bei **6 a**) behandelt. Man isoliert 81 mg (80% d. Th.) einer Verbindung, die in allen spektroskopischen Daten mit dem nach a) hergestellten Produkt übereinstimmt.

1.4-Dimethyl-3-(3'-guaiazulenyl)-6-isopropyl-7-hydroxymethyl-5*H*-inden-5-on (**4**)

200 mg **3** werden in 30 ml Methanol gelöst und 10 mg  $NaBH_4$  unter Rühren portionsweise zugefügt. Nach 2 Min. wird ein Überschuß Wasser zugegeben, sofort ausgeäthert und das Produkt wie bei **6** aufgetrennt.

Man isoliert 77 mg (38% d. Th.) eines roten Schaums [ $R_f = 0.32$ , Benzol—Essigester (4 : 1)].

$IR_{CCl_4}$  3605 und 3560—3220  $cm^{-1}$  (—OH); 1705  $cm^{-1}$  (C=O).

$C_{30}H_{34}O_2$ . *MG* 426. Molekülion = 426; Fragmentierung: (*M*—15), (*M*—18), (*M*—42) und (*M*—15—18—42).

1.4-Dimethyl-3-(3'-guaiazulenyl)-6-isopropyl-5*H*-inden-5-olacetat (**7**)

200 mg **6** werden in 1.2 ml trock. Pyridin gelöst, 1 ml frisch destill.  $Ac_2O$  zugegeben und das Reaktionsgemisch unter  $N_2$  24 Stdn. bei 50° C stehengelassen. Anschließend wird der Hauptteil des Pyridins und des  $Ac_2O$  im Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 10proz. HCl angesäuert und ausgeäthert. Die Ätherphase wird mit verd. HCl,  $Na_2CO_3$ -Lösung und mit Wasser gewaschen, mit  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vak. eingedampft. Die Auftrennung des Produktes erfolgt wieder mittels präparativer *DC*. Man isoliert 180 mg (82% d. Th.) eines grünblauen Schaums ( $R_f = 0.47$ , Benzol).

$IR_{CCl_4}$  1745 und 1230  $cm^{-1}$  (Ester).

$C_{31}H_{36}O_2$  (440,6). Ber. C 84.50, H 8.27. Gef. C 84.54, H 8.18.

Molekülion = 440; Fragmentierung: (*M*—15), (*M*—42) und (*M*—60).

*1.4-Dimethyl-3-(3'-guaiiazulenyl)-6-isopropyl-7-hydroxymethyl-5H-inden-5-ol (8)*

200 mg **3** werden mit 15 mg LiAlH<sub>4</sub> wie bei **6** reduziert. Man isoliert 120 mg (60% d. Th.) eines grünblauen Schaums [*R<sub>f</sub>* = 0.18, Benzol—Essigester (4 : 1)].

IR<sub>CCl<sub>4</sub></sub> 3605, 3585 und 3480—3250 cm<sup>-1</sup> (—OH).

C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>. *MG* 428. Molekülion = 428; Fragmentierung: (*M*—15), (*M*—18) und (*M*—42).

*1.4-Dimethyl-3-(3'-guaiiazulenyl)-6-isopropyl-7-acetoxymethyl-5H-inden-5-olacetat (9)*

200 mg **8** werden wie bei **7** acetyliert. Man isoliert 170 mg (71% d. Th.) eines grünblauen Schaums (*R<sub>f</sub>* = 0.13, Benzol).

IR<sub>CCl<sub>4</sub></sub> 1740 (breit) und 1230 (breit) cm<sup>-1</sup> (Ester).

C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 79.69, H 7.81. Gef. C 79.27, H 7.90.

Molekülion = 512; Fragmentierung: (*M*—15), (*M*—42), (*M*—60) und (*M*—59).

*1.4-Dimethyl-3-(3'-guaiiazulenyl)-6-isopropyl-7-acetoxymethyl-5H-inden-5-on (5)*

60 mg **4** werden wie bei **7** acetyliert. Man isoliert 55 mg (84% d. Th.) eines roten Schaumes (*R<sub>f</sub>* = 0.13, Benzol).

IR<sub>CCl<sub>4</sub></sub> 1745 und 1230 cm<sup>-1</sup> (Ester); 1710 cm<sup>-1</sup> (C=O).

C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> (468,6). Ber. C 82.05, H 7.69. Gef. C 81.31, H 7.72.

Molekülion = 468; Fragmentierung: (*M*—15), (*M*—42) und (*M*—59).

*1.4-Dimethyl-3-(3'-guaiiazulenyl)-6-isopropyl-5H-inden-5-on (2)*

a) Durch Oxydation von **6**. 100 mg **6** werden mit *Jones*-Reagens nach der Methode von *H. C. Brown*<sup>8</sup> oxidiert. Man isoliert 21 mg einer roten Verbindung, die in allen spektroskopischen Daten mit **2** übereinstimmt.

b) Durch Decarbonylierung von **3**<sup>5, 6</sup>. 134 mg **3** und 250 mg Rh[P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]Cl<sub>3</sub> werden in 10 ml frisch destill. Benzonnitril unter N<sub>2</sub> und Rühren 30 Min. auf 160° erhitzt. Anschließend wird das Benzonnitril im Vak. abdestilliert, Äthanol zugesetzt und der Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wird eingedampft, der Rückstand mit Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Produkt mittels präparativer *DC* aufgetrennt [Benzol—Cyclohexan (1 : 1)]. Man isoliert 49 mg einer roten Verbindung (sowie 35 mg des Ausgangsproduktes). Die rote Verbindung ist in allen spektroskopischen Daten mit **2** identisch.

*1.4-Dimethyl-3-(3'-guaiiazulenyl)-6-isopropyl-4.5-dihydro-3aH-inden-5-ol (10) und 1.4-Dimethyl-3-(3'-guaiiazulenyl)-6-isopropyl-4.5-dihydro-3aH-inden-5-on (12)*

400 mg **2** werden in 20 ml Methanol gelöst und bei Raumtemp. unter Rühren langsam 100 mg NaBH<sub>4</sub> zugegeben. Es erfolgt Farbumschlag von

<sup>8</sup> *H. C. Brown*, *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 2952 (1961).

rot nach grünblau (Verb. **6**). Dann gibt man weitere 200 mg  $\text{NaBH}_4$  portionsweise zu und erwärmt auf  $80^\circ\text{C}$ . Das Methanol destilliert ab, wobei eine körnige Mischung zurückbleibt, die nach Zugabe von 10 ml Methanol und 0.5 ml Wasser bei  $80^\circ$  weiter gerührt wird. Anschließend werden wieder 100 mg  $\text{NaBH}_4$  zugegeben, das Methanol langsam abgedampft und — ehe noch das Lösungsmittel restlos entfernt ist — nochmals 100 mg  $\text{NaBH}_4$  zugefügt. Die Mischung, die viskos sein soll, wird nun 4 Std. bei  $80^\circ\text{C}$  an der Luft gerührt. Die Reaktion ist beendet, wenn sich die Farbe der Mischung von grünblau nach blau geändert hat. Nach Zugabe von Wasser wird mehrmals mit Äther extrahiert, die vereinigten Ätherphasen mit Wasser gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und der Äther bei Raumtemp. im Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird mittels präparativer *DC* aufgetrennt. Man isoliert 95 mg eines instabilen blauen Produktes **10** ( $R_f = 0.25$ , Benzol), das nach Ausweis des *DC* nicht ganz einheitlich war, sich aber nicht weiter auf trennen bzw. reinigen ließ.  $\text{IR}_{\text{CCl}_4}$  3580 und  $3600\text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{OH}$ ). Als zweites Reaktionsprodukt isoliert man 76 mg (19% d. Th.) einer hellblauen Substanz **12** ( $R_f = 0.40$ , Benzol). Wird die gesamte Reaktion unter  $\text{N}_2$  durchgeführt, so isoliert man nur 2% dieses Ketons.

$\text{IR}_{\text{CCl}_4}$   $1705\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ).

$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}$ . *MG* 398. Molekülion = 398; Fragmentierung: ( $M-15$ ), ( $M-42$ ) und ( $M-15-42$ ).

Wenn man **10** isoliert und nach der oben beschriebenen Methode behandelt, so läßt sich aus dem Reaktionsgemisch wieder **12** isolieren.

*1,4-Dimethyl-3-(3'-guaiazulenyl)-6-isopropyl-4,5-dihydro-3aH-inden-5-olacetat (11)*

Der instabile Alkohol **10** kann wie bei **7** mit  $\text{Ac}_2\text{O}$  und Pyridin acetyliert werden. Man isoliert geringe Mengen eines blauen Produktes **11** ( $R_f = 0.37$ , Benzol).

$\text{IR}_{\text{CCl}_4}$   $1740\text{ cm}^{-1}$  (Ester).

$\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_2$ . *MG* 442. Molekülion = 442; Fragmentierung: ( $M-15$ ), ( $M-42$ ) und ( $M-60$ ).