

die wichtige Aufgabe, festzustellen, wie weit diese Toleranz im einzelnen geht. Daß sie ihre Grenzen hat, ergibt sich z. B. aus der Tatsache, daß Lanthanoxyfluorid,  $\text{LaOF}$ , das ebenfalls im Flußspattyp kristallisiert<sup>36)</sup>, zwar mit  $\text{LaF}_3$  weitgehend Mischkristalle bildet, aber nur in sehr geringem Umfange mit  $\text{La}_2\text{O}_3$ . Solche Versuche über die Toleranz der einzelnen Gitter gegenüber systematischen Variationen einzelner Gitterbausteine erscheinen von großer Bedeutung für die Aufklärung der aktiven Stoffe (*R. Fricke, G. F. Hüttig, W. Jander*) sowie der Reaktionen im festen Zustande (*A. Hedvall, G. Tammann, W. Jander*), bei denen ja während der Umsetzung auch irgendwelche gestörten Gitterzustände durchschritten werden müssen.

Auch sonst ist das Problem der Oxyd-Chemie noch keineswegs so abgeschlossen, wie man es vielleicht angenommen hat. Erinnert sei hier z. B. an die schöne Entdeckung neuer Orthosalze durch *E. Zintl*<sup>37)</sup>, d. h. den Nachweis von Verbindungen wie  $\text{Na}_3\text{NO}_4$ ,  $\text{Na}_3\text{NO}_3$  und anderen. Man sollte sich auch dieses Ergebnisses systematischer annehmen, die Kationen variieren und vor allem auch die Anionen. So sollte man Sulfide untersuchen und ferner vor allem aber auch Doppelsalze aus Halogeniden. Es werden sich dabei sicher sehr interessante Einblicke gewinnen lassen.

#### IV. Flüchtige Subverbindungen.

Ein Gebiet, das ebenfalls noch nach intensiver Bearbeitung verlangt, ist die Untersuchung der thermischen Eigenschaften hochschmelzender Stoffe, d. h. also der Schmelz- und Siedepunkte sowie der Umwandlungserscheinungen. Freilich ist gerade dieses Gebiet in stärkstem Maße von der Materialfrage abhängig. Nur durch besondere Kunstgriffe ist es möglich gewesen, Systeme aus sehr hoch schmelzenden Oxyden thermisch zu untersuchen (*O. Ruff*<sup>38)</sup>, *H. v. Wartenberg*<sup>39)</sup>). Aber es lassen sich doch auch mit verhältnismäßig einfachen Hilfsmitteln große Fortschritte erzielen. Gedacht sei hier z. B. an die Entdeckung und Untersuchung des Siliciummonoxyds,  $\text{SiO}$ , durch *W. Biltz*<sup>40)</sup> und *E. Zintl*<sup>41)</sup>. Die Existenz dieses leicht flüchtigen Stoffes war vorherzusehen, da sowohl die zweiwertigen Verbindungen des Germaniums, Zinns und Bleis (z. B.  $\text{GeO}$ ,  $\text{PbS}$ ) als auch die

einwertigen des Galliums, Indiums und Thalliums leicht flüchtig sind, was z. T. auch technische Auswirkungen gefunden hat. Es war daher auch nicht überraschend, daß *E. Zintl*<sup>42)</sup> auch niederwertige Oxyde des Bors und Aluminiums herstellen konnte.

Das Gebiet solcher flüchtigen „Subverbindungen“ erstreckt sich aber noch weiter. So haben z. B. *W. Biltz* und *P. Ehrlich*<sup>43)</sup> ein niederes Titansulfid gefunden, das sich ebenfalls durch große Flüchtigkeit auszeichnet. Besonders auffällig ist der Befund von *P. Ehrlich*<sup>44)</sup>, daß Lösungen von Sauerstoff in Titan etwa der Zusammensetzung  $\text{TiO}_{0,3}$  besonders leicht verdampfen. Ähnliches gilt im System Vanadin/Sauerstoff<sup>45)</sup>. Das Wesentliche zur Erklärung hat *W. Biltz*<sup>43)</sup> hervorgehoben: Durch die Einlagerung der Nichtmetallatome werden die Gitterkräfte des Metalls gelockert und die Flüchtigkeit steigt, vorausgesetzt, daß nur wenig Nichtmetall eingelagert wird. Nimmt die Menge des eingelagerten Nichtmetalls zu, dann treten elektrostatische (Ionen-) Kräfte auf, und die Flüchtigkeit nimmt wieder ab. Offen bleibt freilich die Frage, was eigentlich bei diesen niederen Titanoxiden verdampft. Das zu klären, wird allerdings mühsamer Arbeit bedürfen.

\* \* \*

Mit dem Vorstehenden konnten von dem großen Bereich der anorganisch-chemischen Forschung der Gegenwart nur einige Teilgebiete behandelt werden. Immerhin dürfte aber dieser Ausschnitt gezeigt haben, welche eine Fülle von Problemen der Bearbeitung harret, die z. T. Grundfragen der Chemie überhaupt betreffen. Zu ihrer Lösung gehören Mittel und Menschen. Die Mittel wird eine verantwortungsbewußte Forschungsführung zur Verfügung stellen, dessen sind wir gewiß. Sehr viel ernster ist die Frage des wissenschaftlichen Nachwuchses. Die anorganische Chemie Deutschlands hat innerhalb ganz kurzer Zeit in *E. Zintl*, *F. Weibke* und *W. Jander* drei besonders zukunftsreiche Forscher auf der Höhe ihrer Schaffenskraft verloren. Es ist daher heute mehr denn je die Aufgabe, junge Menschen für die Probleme der anorganischen Chemie zu begeistern, damit sie die vielen wichtigen Aufgaben, die auf diesem Gebiet zu lösen sind, in Angriff nehmen.

Eingeg. 13. November 1942. [A. 50.]

<sup>36)</sup> *W. Klemm u. H.-A. Klein*, Z. anorg. allg. Chem. **248**, 167 [1941].

<sup>37)</sup> *E. Zintl u. W. Morawietz*, ebenda **230**, 372 [1938].

<sup>38)</sup> Vgl. z. B. *O. Ruff*, *F. Ebert u. W. Loerpel*, ebenda **207**, 308 [1932] und zahlreiche frühere Mitteilungen.

<sup>39)</sup> Vgl. z. B. *H. v. Wartenberg u. H. J. Reusch*, Z. anorg. allg. Chem. **208**, 380 [1932] und frühere Mitteilungen.

<sup>40)</sup> *W. Biltz u. P. Ehrlich*, Naturwiss. **26**, 188 [1938].

<sup>41)</sup> *E. Zintl u. Mitarb.*, Z. anorg. allg. Chem. **245**, 1 [1940].

<sup>42)</sup> BO vgl. *E. Zintl, W. Morawietz u. E. Gasting*, Z. anorg. allg. Chem. **245**, 8 [1940]; AIO vgl. den Nachruf auf *E. Zintl* von *H. W. Kohlschütter*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. A **75**, 45 [1942].

<sup>43)</sup> *W. Biltz, P. Ehrlich u. K. Meisel*, Z. anorg. allg. Chem. **234**, 97 [1937].

<sup>44)</sup> Ebenda **247**, 53 [1941].

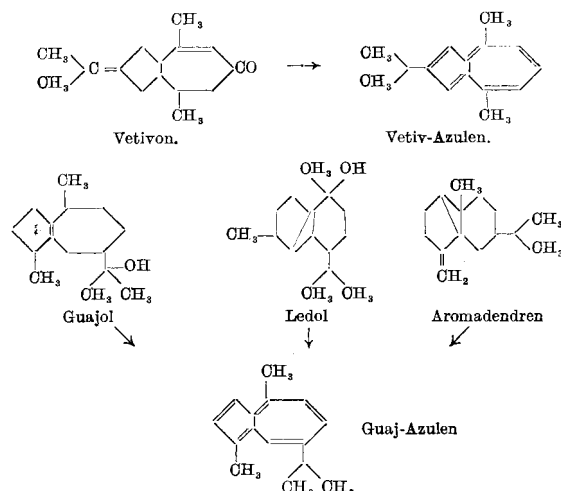
<sup>45)</sup> *W. Klemm u. L. Grimm*, ebenda **250**, 42 [1942].

## Die Azulene

Von Dr. HERBERT ARNOLD, Forschungsinstitut für Chemotherapie zu Frankfurt a. M.

Als Azulene werden blau bis violett gefärbte, in zahlreichen ätherischen Ölen sowie in bestimmten Teerarten (im Braunkohlen-Generator-Teer und im synthetischen Cupren-Teer) enthaltene Kohlenwasserstoffe bezeichnet. Sie liegen entweder als solche vor und bedingen die Farbe vieler ätherischer Öle, wie z. B. beim blauen Kamillenöl, oder sie finden sich als farblose Sesquiterpen-Vorstufe und können aus dieser durch chemische Umwandlung in die Farbstoffe übergeführt werden, z. B. schon durch bloßes Erhitzen auf höhere Temperaturen oder durch Säurebehandlung, besonders aber durch Anwendung von Dehydrierungsmitteln. Die Bezeichnung „Azulene“ hat *S. Piesset*<sup>1)</sup> erstmalig für den Blauanteil des Kamillenöls gebraucht. Für die bisher in der Natur aufgefundenen Azulene sind vorwiegend Namen gewählt worden, die ihre pflanzliche Herkunft erkennen lassen. So werden das Azulene der Kamille (*Matricaria Chamomilla* L.) Cham-Azulene, das des Vetiveröls Vetiv-Azulene, die aus Guajol und Elemol durch Dehydrierung gewonnenen Kohlenwasserstoffe Guaj- und Elem-Azulene genannt. Das neben dem Laktar-Azulene aus dem echten Reizker (*Laktarius deliciosus* L.) isolierte Verd-Azulene wurde seiner grünen Farbe entsprechend bezeichnet. Die verschiedenen Azulene unterscheiden sich z. T. schon durch ihre Farbe. Diese ist entweder rein blau, blau-violett, violett, rot-violett oder im Falle des Verd-Azulens grün. Bei den durch Dehydrierung entstehenden Azulenen kann die Art des angewandten Dehydrierungsmittels für die Farbe des Azulens von Bedeutung sein. So wird z. B. aus dem Guajol mit Schwefel ein rein blaues, das S-Guaj-Azulene, mit Selen ein violettes,

das Se-Guaj-Azulene erhalten. Eine ganze Reihe von aus verschiedenen Ölen durch Dehydrierung dargestellten Azulenen gehören dem Guaj-Azulene-Typ an.



Die nahe Verwandtschaft der Azulene mit den Sesquiterpenen, die vor allem durch *L. Ruzicka* u. Mitarbeiter in zahlreichen Untersuchungen festgestellt werden konnte, kommt auch in ihrer Summenformel:  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}$  zum Ausdruck. Mit *Rudolph u. Haagen-Smit*<sup>2)</sup> zusammen hat *Ruzicka* vor allem neben dem

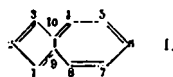
<sup>1)</sup> Chem. News **8**, 245 [1863].

<sup>2)</sup> Helv. chim. Acta **9**, 120 [1926]; **14**, 1104 [1931].

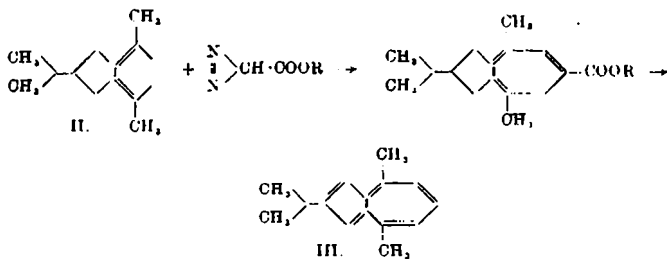
Cham- und Guaj-Azulen auch das Se-Guaj- und das Elem-Azulen bearbeitet, während Pfau u. Plattner<sup>3)</sup> die Isolierung und Aufklärung des aus dem Vetiveröl gewonnenen Vetiv-Azulens zu verdanken ist. Der stichhaltigste Beweis für die Beziehung zwischen Sesquiterpenen und Azulen ist der durch Dehydrierung erfolgende Übergang einiger Sesquiterpene, wie Guajol, Ledol, Kessylalkohol, Vetivon<sup>4)</sup>, der Gurbene und Aromadendrene in Azulene, der durch vorstehende Strukturbilder (siehe S. 7) veranschaulicht wird.

Während die Azulen-Bildung aus Vetivon und Guajol, in denen das Azulen-Skelett schon vorgebildet ist, durch einfache Dehydrierung zu erklären ist, hat man sich nach Komppa u. Nyman<sup>5)</sup> die Umwandlung aus dem tricyclischen Ledol unter gleichzeitiger Sprengung des Trimethylen-Ringes und Ausbildung des Fünf-Sieben-Ringsystems vorzustellen. Eine ähnliche Ringumwandlung scheint nach Radcliffe u. Short<sup>6)</sup> bei der zu Guaj-Azulen führenden Dehydrierung des Aromadendrens stattzufinden, wobei diese Autoren für das Aromadendren die angegebene Struktur eines tricyclischen Sesquiterpens annehmen.

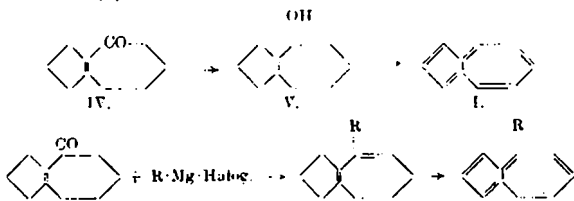
Besonders auffallend ist die tiefe Farbe der Azulene, für die lange Zeit keine Erklärung gefunden werden konnte. Die Tatsache, daß Verbindungen mit der Bruttoformel:  $C_{15}H_{18}$  bzw.  $C_{10}H_8$  für den Stammkörper so stark gefärbt sind, schien zu den bestehenden Farbstofftheorien im Widerspruch zu stehen. In der Gruppe der Diphenylpolyene ist zur Erreichung der den Azulen entsprechenden Lichtabsorption eine viel größere Anzahl fortlaufend konjugierter Doppelbindungen nötig. Auch dem chromophoren System der Fulvene ist das der Azulene weit überlegen. Die starke Lichtabsorption der Azulene gründet sich auf ein bis vor kurzer Zeit unbekanntes bicyclisches Kohlenstoffskelett, das aus einem Fünf- und einem Siebenring besteht, dem Bicyclo-(0,3,5)-decapentaen (I). Dieser Grundkörper der Azulene wird als „Azulen“ bezeichnet und die Stellung der Substituenten in folgender Weise beziffert:



Die Konstitutionsaufklärung ist erst in jüngster Zeit den schweizer Forschern Pfau u. Plattner<sup>3)</sup> gelungen, die auch einen Weg zur Synthese der Azulene gefunden haben<sup>7)</sup>. Ihre Synthese des natürlichen Vetiv-Azulens besteht im wesentlichen darin, daß an das substituierte Indan (II) Diazoessigester angelagert und das hierdurch entstandene Ringerweiterungsprodukt durch Verseifung, Decarboxylierung und Dehydrierung in das Vetiv-Azulen (III) überführt wird:

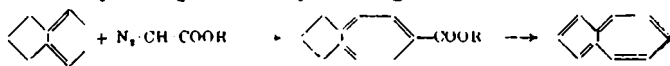


Eine weitere Aufbaumöglichkeit für Azulene haben Pfau u. Plattner benutzt, um den Azulen-Grundkörper und einige monoalkylierte Azulene darzustellen<sup>8)</sup>. Sie gingen von dem von W. Hüchel u. L. Schnitzspahn<sup>9)</sup> dargestellten Cyclopenteno-cycloheptanon (IV) aus, hydrierten dieses zu dem Alkohol (V) und gelangten von diesem durch katalytische Dehydrierung zum Azulen (I):



In durchsichtiger Weise gelangten sie von dem Keton (IV) mit Methyl-, Äthyl- und Phenyl-magnesiumhalogeniden und an-

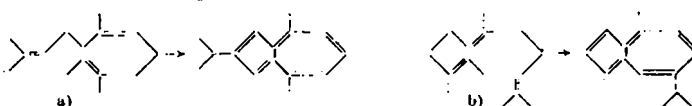
schließender Dehydrierung zu den entsprechenden 4-Alkyl-azulen. Th. Wagner-Jauregg, H. Arnold, F. Hüter u. J. Schmidt<sup>10)</sup> synthetisierten das „Azulen“ einfacher, durch Anlagern von Diazoessigester an Hydrinden und nachfolgende Verseifung, Decarboxylierung und Dehydrierung:



Die natürlichen Azulene besitzen die gleiche Summenformel  $C_{15}H_{18}$  und enthalten als Substituenten eine Isopropyl-Gruppe und 2 Methyl-Gruppen. Endgültig gesicherter Konstitution sind vorläufig nur das violett gefärbte Vetiv-Azulen (III) und das blaue Guaj-Azulen (VI). Wie man beim Vergleich ihrer Konstitutionsformeln erkennt, unterscheiden sie sich nur in der Anordnung der Substituenten:



Sie können in der Pflanze entsprechend der Farnesol-Hypothese von Ruzicka<sup>11)</sup> durch Cyclisierung einer entsprechend geformten Drei-Isopren-Kette entstanden sein:



wobei für das Vetiv-Azulen (III) und das Guaj-Azulen (VII) die Vorstufen a) und b) in Betracht kämen.

Bei der Zinkstaub-Destillation des aus Pyrethrumblüten gewinnbaren Pyrethrosins haben Milton S. Schlechter u. H. L. Haller<sup>12)</sup> ein von ihnen „Pyreth-Azulen“ genanntes blaues Azulen von der Zusammensetzung  $C_{15}H_{14}$  erhalten. Da das Spektrum dieses Azulens weitgehende Ähnlichkeit mit dem des Vetiv-Azulens zeigt und bei der Oxydation seines Trinitrobenzولات mit  $KMnO_4$  lediglich Essigsäure auftritt, wurde ihm die Struktur eines 2,4,8-Trimethyl-azulens zugesprochen. Dies ist bemerkenswert, da sich alle übrigen bisher aus natürlichem Material gewonnenen Azulene als Dimethyl-isopropyl-azulene erwiesen haben.

Neben dem blauen Laktar-Azulen konnte H. Willstaedt<sup>13)</sup> aus dem echten Reizker noch zwei weitere Stoffe isolieren, die ihrem Spektrum nach wohl als Azulene anzusprechen sind, die sich aber von den übrigen durch den Gehalt einer weiteren Doppelbindung unterscheiden. Es handelt sich um das grüne Verd-Azulen  $C_{16}H_{14}$  und das in Lösung violettrot getönte Laktarviolon, in welchem eine Aldehyd-Gruppe nachgewiesen werden konnte.

Man kann die Azulene auf verschiedene Weise reinigen. Sehr brauchbar hat sich die von Sherndall<sup>14)</sup> stammende und von diesem erstmalig zur Isolierung des blauen Kohlenwasserstoffes des Kubeben-Öls und des Campher-Öls angewandte Methode erwiesen. Sie beruht auf der Eigenschaft der Azulene, mit starken Säuren leicht zerlegbare Additionsverbindungen einzugehen. Man kann diese durch Ausschütteln der petrol-ätherischen Azulen-Lösung mit 85%iger Phosphorsäure gewinnen. Aus der Phosphorsäure-Lösung scheidet sich das Azulen beim Verdünnen mit Eiswasser wieder ab. Ferrocyanwasserstoffsäure ist zur Isolierung von Cham-Azulen herangezogen worden<sup>15)</sup>. Zur Charakterisierung der Azulene eignen sich besonders ihre gut kristallisierenden Pikrate, Styphnate, Trolylate und Trinitrobenzolate. Diese zeichnen sich durch scharfe Schmelzpunkte aus und erlauben Azulene zu unterscheiden und zu identifizieren. L. Ruzicka u. E. A. Rudolph konnten z. B. mit Hilfe der Pikrate und Styphnate das aus dem Schafgarbenöl gewonnene Azulen als Cham-Azulen identifizieren<sup>16)</sup>. Aus den Pikraten lassen sich die Azulene beim Behandeln mit verdünnten Alkalien wieder abtrennen. Eine andere schonendere Methode ist die von Plattner u. Pfau angegebene chromatographische Zerlegung der Trinitrobenzolate in der Aluminiumoxyd-Säule mit Cyclohexan als Lösungsmittel<sup>17)</sup>. Sie hat sich besonders bei empfindlichen Azulen, wie z. B. dem Azulen-Grundkörper, als außerordentlich brauchbar erwiesen. Die reinen Azulene kristallisieren und besitzen Schmelzpunkte, die zwischen 40 und 100° liegen.

<sup>1)</sup> Helv. chim. Acta 19, 861 [1936].

<sup>2)</sup> Die Vetivone kommen im natürlichen Vetiveröl vor.

<sup>3)</sup> C. R. Trav. Lab. Carlsberg, Sér. chim. 23, 272 [1938].

<sup>4)</sup> J. chem. Soc. [London] 1938, 1200.

<sup>5)</sup> Helv. chim. Acta 22, 202 [1939]; Plattner u. Wyss, ebenda 24, 483 [1941]; vgl. auch diese Ztschr. 54, 310 [1941].

<sup>6)</sup> (l. c.); Helv. chim. Acta 20, 224 [1937]; 19, 886 [1936].

<sup>7)</sup> Liebigs Ann. Chem. 505, 274 [1933].

<sup>10)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1522 [1941].

<sup>11)</sup> Diese Ztschr. 61, 5 [1938].

<sup>12)</sup> J. Amer. chem. Soc. 63, 2507 [1941].

<sup>13)</sup> Atti X Congr. int. Chim., Roma 3, 390 [1938].

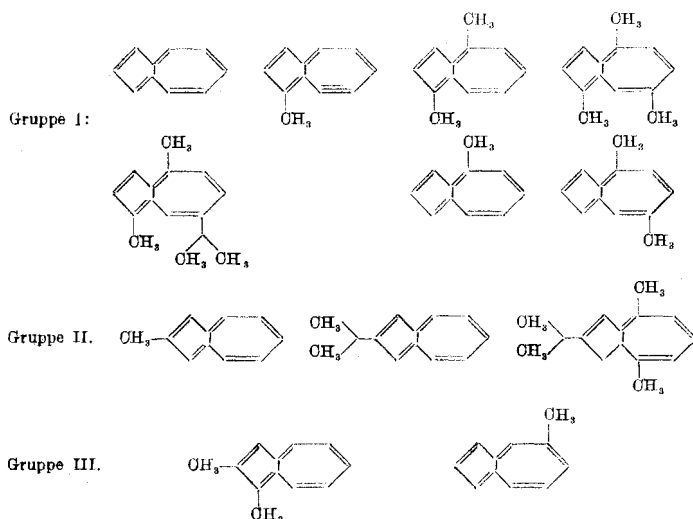
<sup>14)</sup> J. Amer. chem. Soc. 37, 167, 1537 [1915].

<sup>15)</sup> Ruzicka u. Levy, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 2450 [1927].

<sup>16)</sup> Helv. chim. Acta 9, 132, 133 [1926].

<sup>17)</sup> Ebenda 20, 230, 231 [1937].

Sehr charakteristisch ist das im sichtbaren Gebiet liegende Absorptionsspektrum der Azulene. Die bisher vorliegenden Messungen, die von *Susz, Pfau* u. *Plattner*<sup>18)</sup> von Azulen, Vetiv- und S-Guaj-Azulen, von *Willstaedt*<sup>19)</sup> von Guaj-, Laktar- und Cham-Azulen vorgenommen und von *Plattner* besonders auch auf einige synthetische Azulene ausgedehnt wurden, haben interessante Einblicke in die bei diesen Kohlenwasserstoffen bestehenden Zusammenhänge zwischen Lichtabsorption, Stellung und Anzahl der Substituenten ermöglicht. Diese Verhältnisse sind von *Plattner* übersichtlich aufgezeigt worden<sup>20)</sup> und lassen gewisse Gesetzmäßigkeiten erkennen. An Hand der nachstehend aufgeführten Azulene sollen die Befunde *Plattners* kurz dargelegt werden.



Die Azulene der I. Gruppe, die annähernd gleiche Spektren mit nur um geringe Beträge verschobenen Banden aufweisen, sind an den C-Atomen 1,4,7 substituiert; in ihre Reihe gliedern sich auch noch der unsubstituierte Grundkörper, das Azulen, und das Cham-Azulen ein. In der II. Gruppe stehen Azulene, die neben anderen Stellen am C-Atom 2 einen Substituenten tragen. Die übrigen Azulene, die sich spektral nicht in diese beiden Gruppen einreihen lassen, sind in die III. Gruppe aufgenommen.

Geht man von dem unsubstituierten Azulen aus, so kommt es bei Einführung eines Substituenten in Stellung 1 zu einer kleinen Verlagerung der Hauptbanden nach größeren Wellenlängen, also zu einer Rotverschiebung. Im entgegengesetzten Sinne wirkt Substitution in 4-Stellung. Durch sie tritt eine Verschiebung der Lichtabsorption nach kürzeren Wellenlängen ein, die durch weitere Substitution in 8-Stellung beim 4,8-Dimethylazulen in dieser Richtung nahezu verdoppelt wird. Am Beispiel des 1,4,7-Trimethylazulens konnte gezeigt werden, daß der Eintritt eines Substituenten in 7-Stellung wieder eine Umkehr der Bandenlage nach längeren Wellen zur Folge hat. Die Spektren des Cham-Azulens und Laktar-Azulens besitzen nun eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem des 1,4,7-Trimethylazulens. Es scheint sich demnach bei diesen natürlichen Kohlenwasserstoffen um trisubstituierte Azulene mit entsprechenden Substitutionsstellen zu handeln.

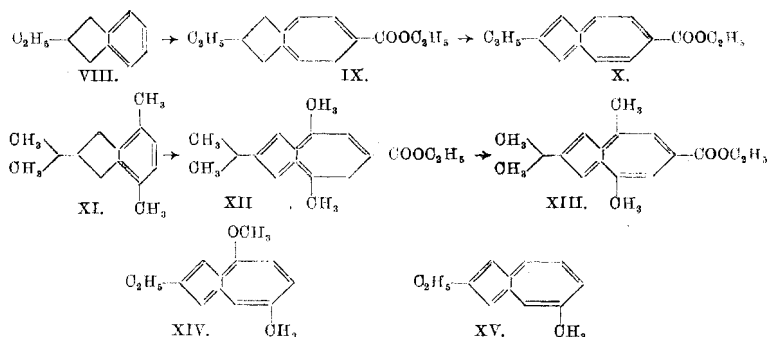
Der Eintritt eines Substituenten in 2-Stellung ändert das spektrale Bild vollkommen im Sinne einer Verschiebung der Farbe nach Rot. Das 2-Methyl-, das 2-Isopropyl- und das 2-Äthylazulen<sup>21)</sup> besitzen sehr bandenreiche Spektren mit scharfen Banden, während das Vetiv-Azulen (2-Isopropyl-4,8-dimethylazulen) nur wenige verwaschene Banden aufweist. Die zusätzliche Substitution in 4- und 8-Stellung wirkt aber auch hier im Sinne einer Rotverschiebung. Ganz allgemein scheint Substitution an den C-Atomen 1 und 2 für die Farbe des Azulens von ausschlaggebender Bedeutung zu sein. Die 1-substituierten Azulene sind vorwiegend blau, die 2-substituierten violett gefärbt.

Es ist schon erwähnt worden, daß die Dehydrierung des Guajols oder Guajens je nach dem Dehydrierungsmittel, Schwefel oder Selen, zu einem blauen oder violetten Azulen führt. Die Struktur des blauen S-Guaj-Azulens ist als die eines 1,4-Dimethyl-7-isopropylazulens erkannt<sup>22)</sup>. Vetiv-Azulen ist ein 2-Isopropyl-4,8-dimethylazulen. Das dem Vetiv-Azulen im Spektrum so ähnliche Se-Guaj-Azulen dürfte daher im Gegensatz zum S-Guaj-Azulen einen Substituenten

in 2-Stellung tragen. Auf Grund dieser Vermutung nimmt *Plattner* an, daß die Selen-Dehydrierung des Guajens mit einer Wanderung der Methyl-Gruppe von 1 nach 2 verbunden ist.

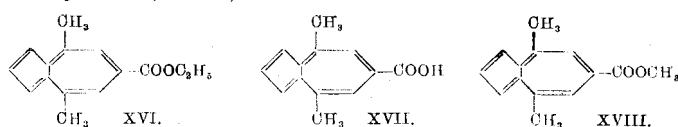
Betrachtet man diese Befunde und die sich daraus ableitenden Gesetzmäßigkeiten, so darf man wohl annehmen, daß eine Erweiterung des vorliegenden Materials für die Strukturaufklärung noch unbekannter Azulene von großem Wert sein kann. Dies ist um so wichtiger, als die üblichen Methoden der Konstitutionsaufklärung auf dem Azulen-Gebiet bisher versagt haben. Es treten z. B. beim oxydativen Abbau vorwiegend so kleine Bruchstücke auf, daß irgendwelche sicheren Rückschlüsse auf den Bau des Azulens unmöglich sind.

Nachdem es *H. Willstaedt* gelungen ist, aus dem echten Reizker ein Azulen mit einer Aldehyd-Gruppe, das Laktarviolon, zu isolieren, war es von Interesse, weitere Azulene mit funktionellen Gruppen darzustellen. Zu Verbindungen dieser Art gelangten erstmalig *Wagner-Jauregg, H. Arnold, F. Hüter* u. *J. Schmidt* (l. c.), als sie die durch Anlagern von Diazoessigester an die Indane VIII und XI erhaltenen Ringweiterungsprodukte IX und XII ohne vorherige Verseifung direkt dehydrierten. Sie erhielten das 2-Isopropyl-4,8-dimethyl-6-carbäthoxy- und das 2-Äthyl-6-carbäthoxyazulen X und XIII:



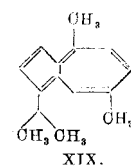
Vergleicht man das Spektrum des Vetiv-Azulens mit dem seines rein blauen 6-Carbäthoxy-Abkömmlings XIII, so kann man feststellen, daß durch den Eintritt der Carbäthoxy-Gruppe in 6-Stellung eine Verschiebung der Banden nach längeren Wellen eingetreten ist. Beim 2-Äthylazulen macht sich der optische Einfluß der in 6-Stellung eintretenden Carbäthoxy-Gruppe eigenartigerweise, wenn auch nur wenig, in entgegengesetztem Sinne bemerkbar (geringe Verschiebung nach kürzeren Wellen). Weitere synthetische Versuche oben genannter Autoren galten der Gewinnung des 2-Äthyl-4-methoxy-7-methylazulens (XIV). Bei der Dehydrierungsstufe wurde jedoch in großem Maße die Methoxyl-Gruppe (als  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) abgespalten, so daß neben wenig Methoxyazulen das 2-Äthyl-7-methylazulen (XV) entstand. Die beiden chromatographisch getrennten Azulene konnten nicht ganz rein erhalten werden. Das 2-Äthyl-4-methoxy-7-methylazulen besitzt fliederviolette Farbe.

Durch Verseifung der Carbäthoxy-Gruppe haben *Plattner* u. *Roniger*<sup>23)</sup> das ebenfalls durch Ester-Dehydrierung dargestellte 4,8-Dimethyl-6-carbäthoxyazulen (XVI) in die entsprechende 4,8-Dimethylazulen-6-carbonsäure übergeführt. Sie konnten aus der freien Säure (XVII) mit Diazomethan den Methylester (XVIII) erhalten.



Während die freie Säure und der Methylester im festen Zustand grüne Kristalle bilden, kristallisiert der Äthylester in blauen Blättchen. Die Lösungen der drei Azulene sind rein blau, und es liegt demnach gegenüber dem violetten 4,8-Dimethylazulen bei dessen 6-Carboxy- bzw. Carboxyalkyl-Substitutionsprodukt in Analogie zum Vetiv-Azulen und seinem 6-Carbäthoxy-Derivat ebenfalls eine Verschiebung der Absorption nach längeren Wellen vor.

Neuerdings haben *Th. Wagner-Jauregg, H. Arnold* u. *F. Hüter*<sup>24)</sup> ein weiteres trialkyliertes Azulen, das 1-Isopropyl-4,7-dimethylazulen (XIX), nach dem Diazoessigester-Verfahren dargestellt.



Die Stellung des Substituenten am C-Atom 7 steht nicht sicher fest. Je nachdem man nämlich die Doppelbindungen in dem als Ausgangsprodukt verwendeten Indan nach a) oder b) angeordnet annimmt, könnte sich der Diazoessigester an

<sup>18)</sup> Helv. chim. Acta **20**, 469 [1937].

<sup>19)</sup> Helv. chim. Acta **24**, 283 E [1941].

<sup>20)</sup> Helv. chim. Acta **23**, 897 [1940].

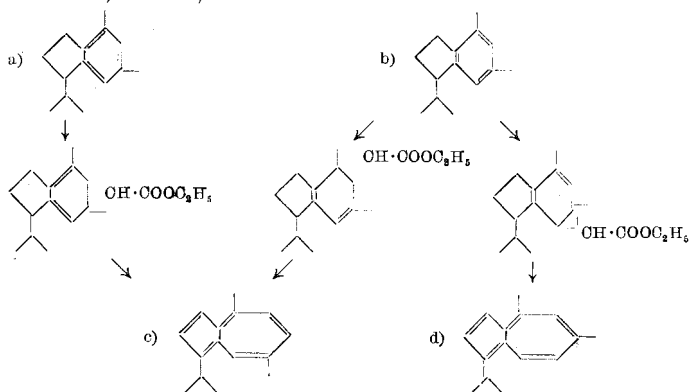
<sup>21)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 999 [1936].

<sup>22)</sup> l. c.

<sup>23)</sup> Helv. chim. Acta **25**, 1077 [1942].

<sup>24)</sup> Ber. Dtsch. Chem. Ges. **75**, 1293 [1942].

verschiedenen Stellen anlagern und ein 6- oder 7-substituiertes Azulene c) oder d) bilden:



Vorausgesetzt, daß auch im 1-Isopropyl-4,6-dimethylindan die für das unsubstituierte Indan nach Mills u.

Nixon<sup>26)</sup> bevorzugte Anordnung a) vorherrscht, dürfte dem daraus entstandenen Azulene sehr wahrscheinlich die Struktur c) zukommen. Seine Farbe ist rein blau, und sein Spektrum im Sichtbaren stimmt im direkten Vergleich mit dem des Cham-Azulens fast völlig überein. Der Schmelzpunkt seines Pikrates (118°) liegt etwas höher als der des Cham-Azulens-Pikrates (115°). Ihr Mischschmelzpunkt liegt bei 102—103°. Das 1-Isopropyl-4,7-dimethyl-azulene ist demnach mit dem Cham-Azulene nicht identisch.

Heubner u. Mitarbeiter<sup>26)</sup>, W. Arnold<sup>27)</sup> sowie Jaretski u. Newwald<sup>28)</sup> haben nachgewiesen, daß die entzündungswidrige Wirkung des Kamillenöls hauptsächlich von dem in ihm enthaltenen Azulene, dem Cham-Azulene, ausgeht. Seine endgültige Konstitutionsaufklärung sowie seine Gewinnung auf synthetischem Wege wären daher besonders wünschenswert.

Eingeg. 3. November 1942. [A. 47.]

<sup>26)</sup> J. chem. Soc. [London] 1930, 2501.

<sup>27)</sup> Heubner u. Gräbe, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 171, 329 [1933]; Heubner u. Albat, ebenda 192, 383 [1939]; 193, 619 [1939].

<sup>28)</sup> Ebenda 123, 129 [1927]. <sup>29)</sup> Arch. Pharmacol. Ber. dtsch. pharmacol. Ges. 277, 50 [1931].

## Entwicklung der Sulfonamid-Therapie\*)

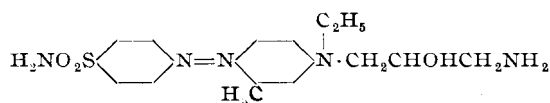
Von Dr.-Ing. J. KLARER, I. G. Farbenindustrie A.-G., Wuppertal-Elberfeld

Seit den Zeiten von Robert Koch sind von zahlreichen namhaften Forschern die anstrengendsten Versuche gemacht worden, bakterielle Infektionen auf chemotherapeutischem Wege zu bekämpfen. Die umfangreichen Arbeiten haben im besten Falle zu Verbindungen geführt, die im Vitroversuch, also im Reagenzglas, Wirkung zeigten. Auch die Arbeiten von Morgenroth und seinen Schülern, die von dem gegen Malaria wirksamen Chinin ausgingen, brachten keine Lösung dieses wichtigen Problems. Wie der Stand der Meinung über die Beeinflussbarkeit der Bakterien am lebenden Tier damals war, erhellt am besten eine zusammenfassende Stellungnahme Eisenbergs, der in der Sulfonamid-Literatur bereits öfter zitiert wurde. Er sagt:

„Endlich drängt sich wohl jedem, der die zum Teil imposanten Hemmungswerte mancher Farbstoffe kennen lernt, der Gedanke auf, daß diese so wirksamen Stoffe vielleicht auch zu chemotherapeutischer Beeinflussung von Infektionen sich eignen würden. Freilich wissen wir jetzt, wie weit der Weg vom großartigsten Erfolg in vitro bis zum bescheidensten Erfolg in vivo ist.“

Wie verschlungen allerdings die Wege auch bei uns bis zum endgültigen Erfolg einer Bekämpfung bakterieller Infektionen durch die Auffindung der Sulfonamid-Therapie waren, geht aus der folgenden kurzen Darlegung der geschichtlichen Entwicklung hervor.

In der Gemeinschaftsarbeit mit Mietzsch beschreiben wir im D. R. P. 633084 die basische Sulfonamidazo-Verbindung



die nach den tierexperimentellen Untersuchungen von Domagk zum erstenmal an der streptokokken-infizierten Maus eine überragende Wirkung zeigte.

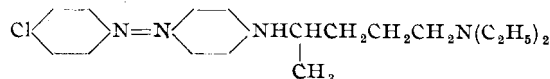
Es waren 5 Jahre verflossen, daß Mietzsch und ich den Entschluß faßten, die in gewissen Azo-Verbindungen ruhenden bactericiden Kräfte zu nützen, und den Azo-Komplex zur Grundlage unserer chemotherapeutischen Zielsetzung machten. Noch ein anderer Grund bewog uns, gerade diesen Verbindungstyp für unsere Forschung zu erfassen. Bei ihm bestand die Möglichkeit, systematisch Substituenten mannigfaltiger Art neben basischen und sauren Resten einzuführen, die bei anderen Körperklassen vielfach auf Schwierigkeit, zuweilen auf Undurchführbarkeit stoßen würde. Wie wichtig und vielfach ausschlaggebend der Substituent bzw. dessen Stellung im Molekül für die praktische Verwertbarkeit einer Verbindung aber ist, brauche ich hier nicht zu erwähnen. Bei unseren neuen Azo-Verbindungen stellten sich in vielen Reihenversuchen immer wieder die 4- und die 3,5-Stellung als wirkungsverleihend heraus.

Röhl konnte bereits 1927 durch die Verbindung



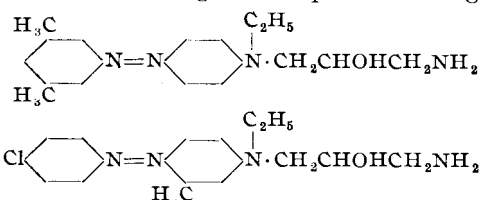
eine gewisse Beeinflussung der Vogel malaria feststellen. Trotz

vielseitiger Variationen der p-Substitution blieb es bei diesem Anfangserfolg, bis durch die Einführung des Diäthylaminoisopentyl-Restes, der erstmalig Schulemann, Schönhöfer und Wingler zu ihrem großen Erfolg des Plasmochins führte, Kikuth mit unserer Verbindung

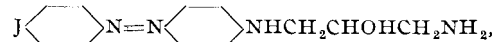


Heilung bei trypanosoma-gambiense-infizierten Mäusen erhielt.

Die Isolierung dieses Körpers bot zunächst wegen seiner großen Hygroskopizität Schwierigkeit, bis wir ihn als Monochlorhydrat in reinem Zustand erhalten konnten. Bactericide Wirkung besaßen alle diese Verbindungen kaum. Die Indication bei Protozoen griff erst dann deutlich auf die Bakterien über, als wir das tertiäre Amin des basischen aliphatischen Restes durch die primäre Amino-Gruppe ersetzten. Aus dieser Reihe seien besonders folgende Präparate hervorgehoben:



da sie die beachtlichen Abtötungswerte von 1 : 30000 bei Coli und 1 : 500000 bei Staphylo- und Streptokokken besaßen, und die entsprechende p-Jod-Verbindung



die nach Kikuth im Rattenlepra-versuch, also am lebenden Tier, starke Hemmung, bisweilen Heilung hervorrief.

So waren bis zum Sommer 1932 etwa 300 Verbindungen dargestellt und untersucht. Wohl waren gegenüber den ersten Präparaten bemerkenswerte Fortschritte erzielt, aber keine der Verbindungen war in ihrer Wirkung so überzeugend, daß sie eine praktische Verwendung erlangen konnte. Es galt also, über die üblichen Substituenten (Halogen, Alkyl, Nitro, Amino, Oxy, Alkoxy u. a. m.) hinaus neue originelle Substitutionen vorzunehmen, von denen bei Einführung an geeigneter Stelle neuartige Wirkungen erhofft werden konnten. Eine in der tierexperimentellen Forschung bisher noch nicht angewendete Gruppe war die paraständige Sulfonamid-Gruppe. Sie steht in engem genetischen Zusammenhang mit der Sulfosäure und den Sulfohalogeniden und ist dadurch ebenso wie diese präparativ leicht zugänglich. Sie verleiht bekanntlich den davon abgeleiteten Verbindungen besondere Kristallisationsfähigkeit und eine dem Phenol ähnliche saure Natur, erkennbar an der Löslichkeit in wäßriger Natronlauge, sofern wenigstens ein Wasserstoff-Atom der Sulfonamid-Gruppe unsubstituiert ist. Zudem hatte die frühere Anwendung der Sulfonamid-Gruppe auf dem reinen Farbstoffgebiet durch Hörlein<sup>1)</sup>, Dressel und Kothe ge-

\*) Nach einem Vortrag auf der Ostdeutschen Vortragsveranstaltung des VDOh am 12. Februar 1942 in Breslau.

1) D. R. P. 226 239, 226 240, 230 594, 235 775.