

Über die Dihydroxycymole. IV¹⁾

**Isocymorcin (3,5-Dihydroxycymol)
aus Menthandion-3,5 durch Dehydrierung
und durch Totalsynthese**

Von WILHELM TREIBS und HERBERT ALBRECHT²⁾

Mit 5 Abbildungen

Inhaltsübersicht

Menthandion-3,5 wurde aus Menthon über 4,5-Menthenon und dessen Epoxyd nur in geringen Ausbeuten erhalten, in besseren durch Totalsynthese aus Isovaleriansäureester und Crotonsäureester. Es ließ sich in flüssiger Phase leicht zum Isocymorcin katalytisch dehydrieren, von dem einige Substitutionsreaktionen beschrieben werden. Die 4 isomeren Dihydroxycymole wurden miteinander verglichen und ihre IR-Spektren aufgenommen.

Nachdem wir in früheren Veröffentlichungen¹⁾³⁾⁴⁾ präparative Methoden zur Darstellung des 2,6- und des 2,3-Dihydroxycymols beschrieben hatten, versuchten wir auch das noch unbekannte 3,5-Dihydroxycymol (Isocymorcin), zu gewinnen, um die 4 Isomeren in ihrem physikalischen und chemischen Verhalten vergleichen zu können.

Cymorcin (2,6-Dihydroxycymol)³⁾⁴⁾ hatte sich bequem aus Carvon über Carvonoxyd und 2,6-Diketomenthen-(7) (Hydroxycarvon) darstellen lassen. Wir versuchten daher zunächst durch die analoge Reaktionsfolge aus 4,5-Menthenon über dessen Epoxyd zum Menthandion-3,5 zu gelangen und letzteres Diketon katalytisch zum 3,5-Dihydroxycymol (Isomorcin) zu dehydrieren.

Die Darstellung von 4,5-Menthenon I wurde zuerst von O. WALLACH⁵⁾ beschrieben und mit geringen Abänderungen von einigen späteren

¹⁾ Mitteil. III, W. TREIBS u. H. ALBRECHT, J. prakt. Chem. (4) 8 (280), 123 (1959).

²⁾ Dissertation Karl-Marx-Universität Leipzig 1960.

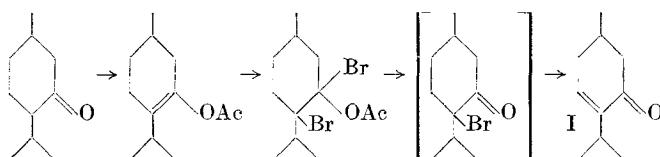
³⁾ W. TREIBS, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 2184 (1931).

⁴⁾ W. TREIBS, J. prakt. Chem. (3) 138, 284 (1933).

⁵⁾ O. WALLACH, Liebigs Ann. Chem. 305, 272 (1899); 362, 275 (1908); 397, 213 (1913).

Forschern⁶⁾⁷⁾⁸⁾ durchgeführt. Sie besteht in der Nitrosochlorierung von Menthens-3, Abspaltung von HCl und Verseifung des erhaltenen Oxims, liefert zwar ein sehr reines Produkt, war aber infolge der sehr schlechten Ausbeute der ersten Reaktionsstufe präparativ für unsere Zwecke nicht verwertbar. Die Methode von A. KÖTZ und H. STEINHORST⁹⁾ aus Menthon über Brommenthon ergab bei der Nacharbeitung ein sehr unreines Produkt, das kaum noch als 4,5-Menthenon angesprochen werden konnte. Ein drittes Verfahren¹⁰⁾ dürfte ebenfalls für Herstellung größerer Mengen ungeeignet sein.

Zu reinem 4,5-Menthenon gelangten wir schließlich präparativ bequem unter Verwendung einer Methode von P. BEDOUKIAN¹¹⁾ zur Darstellung von α -Bromketonen. Das Enolacetat des Menthons wurde durch Brom-anlagerung in CCl_4 in das Dibrommenthenolacetat übergeführt, das bei Zugabe von Methanol zur Reaktionslösung statt des erwarteten 4-Brommenthons infolge der Labilität des am tertiären C-Atoms gebundenen Broms unter HBr-Abspaltung sogleich 4,5-Menthenon I ergab.



Das nunmehr in größerer Menge zur Verfügung stehende 4,5-Menthenon wurde in alkalisch-methanolischer Lösung mit 30proz. H_2O_2 umgesetzt. Die Reaktion verlief wesentlich langsamer als bei Piperiton¹²⁾. Epoxydierung in etwa 60proz. Ausbeute konnte nur in stärkerer methanolischer Verdünnung und bei Reaktionszeiten über mehrere Tage erreicht werden. Wider Erwarten ließ sich das so gebildete Epoxyd II nicht mit verdünnter Schwefelsäure zum β -Diketon spalten. Bei Anwendung konzentrierterer Säure (über 50%) erfolgte zwar Spaltung; es wurde jedoch kein Menthandion-3,5 erhalten, sondern etwa 30% eines laugelöslichen Diketongemisches, aus dem lediglich etwas Diosphenol (Menthandion-2,3) isoliert werden konnte. Dagegen führte alkalische Verseifung des Epoxymenthons zu fast reinem Menthandion-3,5 III, frei von Diosphenol, das durch seine stark grüne FeCl_3 -Reaktion und seinen charakteristischen

⁶⁾ L. C. URBAN u. E. KREMERS, Amer. chem. J. **16**, 395 (1894).

⁷⁾ W. O. RICHTMANN u. E. KREMERS, Amer. chem. J. **18**, 789 (1896).

⁸⁾ J. READ u. J. ROBERTSON, J. chem. Soc. London **1926**, 2212.

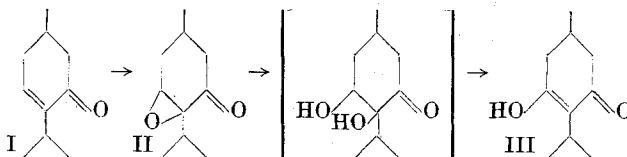
⁹⁾ A. KÖTZ u. H. STEINHORST, Liebigs Ann. Chem. **379**, 23 (1911).

¹⁰⁾ E. BORGWARDT u. E. SCHWENK, J. Amer. chem. Soc. **56**, 1186 (1934).

¹¹⁾ P. Z. BEDOUKIAN, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1430 (1945).

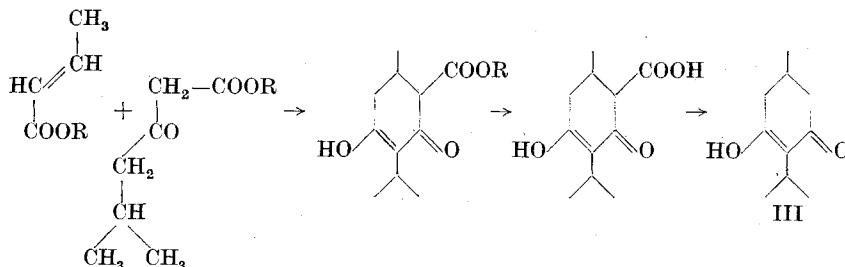
¹²⁾ W. TREIBS, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1319 (1932); **66**, 615, 618 (1933).

Geruch selbst in Spuren erkannt worden wäre. Leider betrug die Ausbeute auch hier maximal stets nur 12% d. Th.



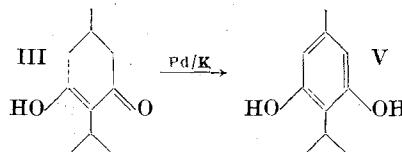
Die Isopropylierung von Dihydrocymol zum 4-Isopropyl-dihydrocymol, d. h. zum Menthandion-3,5, nach H. STETTER¹³⁾ ergab nur 3% Menthandion, daneben 6% einer ätherunlöslichen Verbindung, die als das Dihydrat von 4-Dihydrocymyl-menthandion-3,5 IV erkannt wurde.

Schließlich führten wir folgende Totalsynthese des Menthandion-3,5 durch: Isovalerylessigester, nach H. HUNSDIECKER¹⁴⁾ dargestellt, wurde mit Crotonester in alkoholischer Lauge kondensiert. Der erhaltene Ester wurde durch wäßrige Lauge verseift und nach Entfernung aller Wasserdampfflüchtigen und Ansäuern bei etwa 60° decarboxyliert, wobei Menthandion-3,5 III in Ausbeuten von 28% d. Th. isoliert werden konnte.



Menthandion-3,5 kann zwar sehr rein erhalten werden, ist jedoch ebenso wie das Menthen-8,9-dion-2,6 (Hydroxycarvon)³⁾ an der Luft unbeständig. Nach einigen Tagen autoxydiert es sich zu einer gelben Flüssigkeit von starkem Geruch nach niederen Fettsäuren.

Menthandion-3,5 ließ sich sehr leicht in flüssiger Phase mit 30proz. Pd/Kohle-Katalysator zu Isocymorein V dehydrieren:



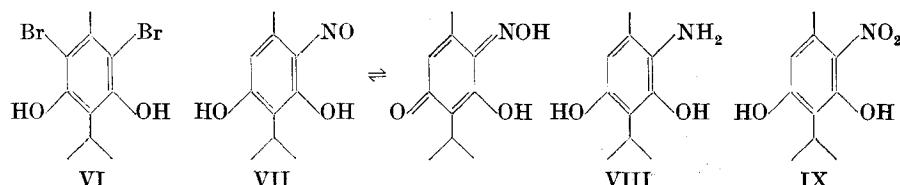
¹³⁾ H. STETTER u. Mitarb., Chem. Ber. **86**, 1308 (1953); **87**, 869, 990, 1331, 1617 (1954); **88**, 77 (1955).

¹⁴⁾ H. HUNSDIECKER, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 454 (1942).

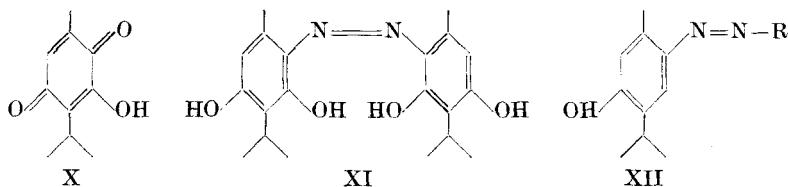
Die Dehydrierung in Dampfphase stieß infolge des hohen Schmelzpunktes des Diketons und dessen Unbeständigkeit auf Schwierigkeiten.

Das Isocymorcin V entspricht in seinen Eigenschaften fast völlig dem Cymorcin⁴⁾. Es unterscheidet sich im IR-Spektrum durch stärkere Assoziation. Ebenso wie die anderen zweiwertigen Phenole der Cymolreihe ergibt es auf der Haut stark juckende Blasen, wobei das Cymobrenzcatechin intensiver als die anderen drei isomeren Phenole wirkt.

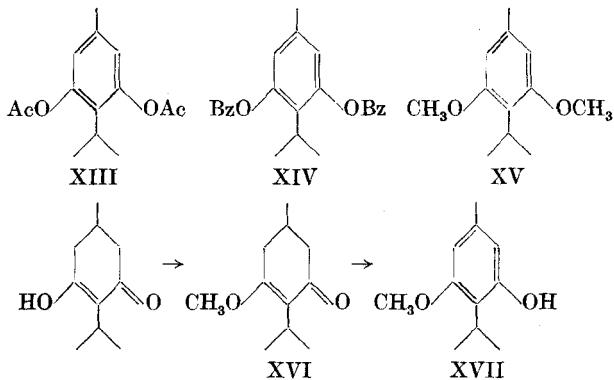
Vom Isocymorcin wurde durch Bromierung in Chloroformlösung ein Dibromprodukt (2,6-Dibromisocymorcin) VI erhalten, durch Nitrosierung in wässriger Lösung 2-Nitrosoisocymorcin VII, ganz analog dem Cymorcin.



Katalytische Hydrierung des Nitroso-isocymorcins VII ergab das verhältnismäßig beständige 2-Amino-isocymorcin VIII. Nitroisocymorcin IX konnte nicht durch direkte Nitrierung des Cymorcins, jedoch durch Oxydation von Nitroso-isocymorcin mit HNO_3 in Eisessig erhalten werden. Auf gleichen Wegen waren aus Nitroso-cymorcin⁴⁾ die entsprechenden Derivate erhalten worden. Die Tatsache, daß, selbst mit größerem Überschuß von HNO_2 , sowohl vom Cymorcin⁴⁾ als auch vom Isocymorcin nur Mononitrosoprodukte erhältlich sind, läßt vermuten, daß in beiden Fällen die Nitrosoverbindung in der Oximform vorliegt. Diese Vermutung wird bestärkt durch die intensiv rote Farbe beider Verbindungen sowie durch das vom Nitroso-isocymorcin aufgenommene UV-Spektrum (s. u.). Im Gegensatz zum Nitroso-cymobrenzcatechin¹⁾ ließen sich Verätherung und Veresterung des Nitroso-isocymorcins zu entsprechenden Diestern bzw. Diäthern nicht erreichen. Es wurde lediglich in sehr schlechter Ausbeute unter ungewöhnlichen Bedingungen durch Acetylierung ein Monoacetylprodukt erhalten, das laugenlöslich war. Versuche, das Amino-isocymorcin zu diazotieren, um es mit Phenolen zu Azofarbstoffen zu kuppeln, verliefen negativ, da die Diazotierung selbst in verhältnismäßig stark saurer Lösung nicht gelang. Es bildete sich vielmehr sofort nach Zugabe von Natriumnitrit unter Oxydation quantitativ 3-Hydroxythymochinon X. Azo-isocymorcin XI konnte jedoch durch Autoxydation in alkalischer Lösung erhalten werden. Azofarbstoffe XII wurden durch Kupplung von Isocymorcin mit diazotierten Aminen gewonnen.



Vom Isocymorcin wurden durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid der Diacetylester XIII und mit Benzoylchlorid der Dibenzoylester XIV erhalten. Durch Verätherung mit Dimethylsulfat entstand der Dimethyläther des Isocymorcins XV. Der Monomethyläther XVII konnte durch Methylierung von Menthandion-3,5, das in Monoenolstruktur vorliegt, und anschließende katalytische Dehydrierung des gebildeten Monomethylmenthions XVI in flüssiger Phase erhalten werden. Dabei trat in geringem Maße unter Abspaltung von Methanol Thymolbildung auf, so daß kein reines Produkt erhalten werden konnte. Diese Nebenreaktion wurde bereits beim Cyombrenzcatechin¹⁾ beobachtet, indem die Methanolabspaltung vom Methyldiosphenol bei der katalytischen Dehydrierung zum Monomethyl-cyombrenzcatechin wesentlich stärker in Erscheinung trat. Warum diese Abspaltung bei der katalytischen Dehydrierung der Monomethylprodukte stattfand, nicht dagegen bei den freien Enolen selbst, ist noch ungeklärt.



In der Tabelle sind die LIEBERMANN- und FeCl_3 -Reaktionen der vier Cymodiphenole wiedergegeben:

UV-Spektren

Das UV-Spektrum des Menthandion-3,5 III in Alkohol (Abs.-Max. 2660 Å, log. ϵ 4,08; Wendepunkt 3000 Å, log. ϵ 3,65) ähnelt in Form, Breite und Intensität weitgehend dem des Menthen-8,9-dion-(2,6) (Hydroxycarvon) (Abs.-Max. 2670 Å; log. ϵ 4,18; Wendepunkt 3400 Å)

Tabelle

	Thymohydro-chinon	Cymobrenz-katechin	Cymorein	Isocymorein
LIEBERMANN-R.:	—	rot	rot	rot
FeCl ₃ -Reaktion:				
a) in wässriger Lösung: nach kurzem Stehen Abscheidung folgender Niederschläge:	gelblich	rot	blau	blau
b) in Methanol:	gelb	schwarz	orange	orange
	Farbauf-hellung	olivgrün	—	—

und des Menthandion-2,3 (Diosphenol), bei dem lediglich der Wendepunkt fehlt.

Die UV-Spektren von Cymorein und Isocymorein in Cyclohexan stimmen in ihrem Kurvenverlauf (Abs.-Max. 2700 Å; $\log \epsilon$ 2,86. Abs.-Min. 2500 Å; $\log \epsilon$ 2,46) weitgehend überein.

Die Verbreiterung und die erhöhte Extinktion der Maxima bei den Diketonen im Vergleich mit den Diphenolen ist auf die ausgesprochene Keto-Enolstruktur der ersteren zurückzuführen.

Die Hauptmaxima (2660 Å) des 3-Hydroxy- und des 6-Hydroxy-thymochinons im UV-Gebiet haben fast die gleiche Lage, während Thymochinon etwas kurzwelliger, aber intensiver absorbiert.

Das UV-Spektrum des Nitroso-isocymoreins ähnelt trotz Rotverschiebung und Verbreiterung dem Spektrum des Thymochinons, woraus mit ziemlicher Sicherheit geschlossen werden kann, daß es als Hydroxy-thymochinon-monoxim, also in der Isonitroso- und nicht in der Nitrosoform vorliegt.

IR-Spektren

Berücksichtigt sind nur die für die Strukturdeutung wesentlichen Schwingungen.

Menthandion-3,5 (III): Das IR-Spektrum (Abb. 1), in KBr aufgenommen, zeigt breite Absorption zwischen 2400 und 3400 cm^{-1} , was auf H-Brückenbindung und intermolekulare Assoziation hindeutet. In Verbindung mit den Banden bei 1580 und 1617 cm^{-1} , die dem konjugierten Doppelbindungssystem zuzuordnen sind, ist die Absorption bei 2400 bis 2700 cm^{-1} charakteristisch für enolisierbare cyclische β -Diketone. Die Bande bei 1700 cm^{-1} entspricht der CO-Gruppe. Sie ist aufgespalten in 2-Banden bei 1705 und 1732 cm^{-1} , was eventuell auf die cis-trans-Isomerie

zurückzuführen ist, worauf auch die Aufspaltung der meisten Banden der Gerüstschwingungen hindeuten.

Das IR-Spektrum des Dihydrocetyl-menthandion-3,5 IV gleicht dem des Menthandion-3,5 weitgehend.

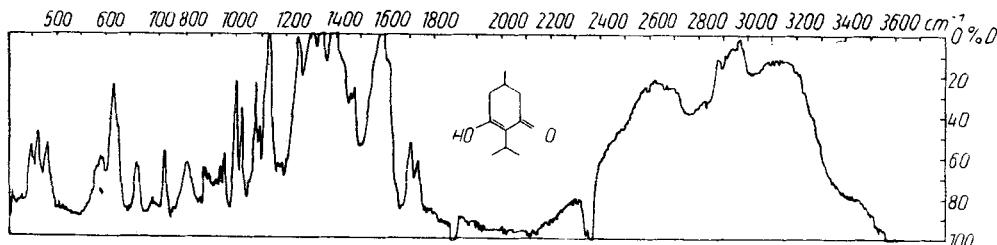


Abb. 1

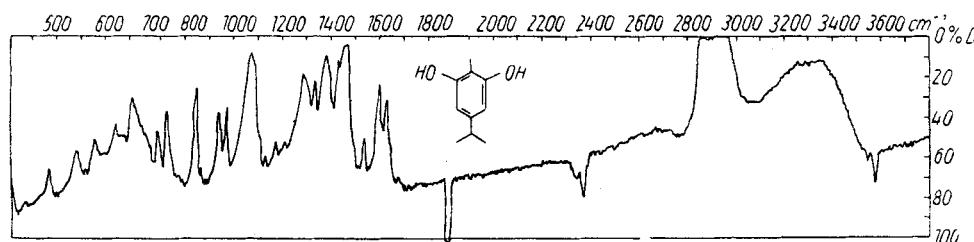


Abb. 2

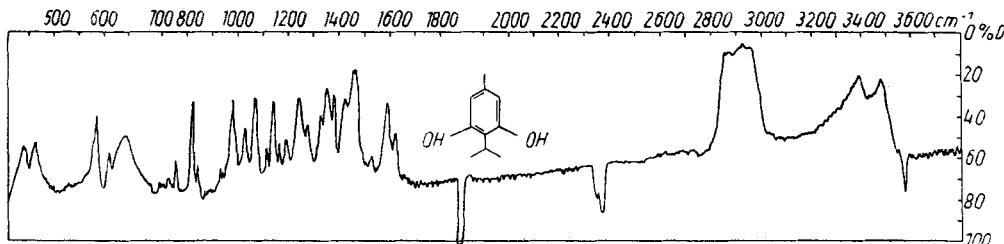


Abb. 3

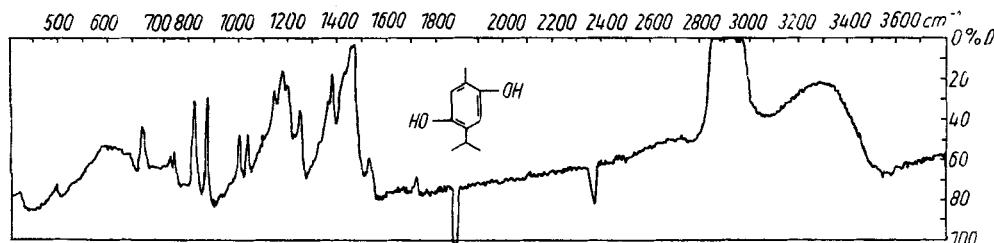


Abb. 4

Cymorcin, Isocymorcin, Thymohydrochinon, Cymobrenzkatechin: Beim Cymorcin (2,6-Dihydroxycymol) (Abb. 1) tritt im Bereich der OH-Valenzschwingungen eine breite Bande bei 3200 bis 3400 cm^{-1} auf, die auf Assoziation zurückzuführen ist, und die die OH-Banden nicht erkennen läßt. (Das gleiche ist beim Thymohydrochinon (2,5-Dihydroxycymol) (Abb. 4) der Fall.) Dagegen ist beim Isocymorcin (3,5-Dihydroxycymol) (Abb. 3) infolge der abschirmenden Wirkung der Isopropylgruppe die Assoziation soweit zurückgegangen, daß die freien OH-Valenzschwingungen deutlich zu sehen sind. Bei 1600 cm^{-1} erscheinen 2 Banden bei beiden Verbindungen. Die Bande bei 1500 cm^{-1} wird durch das aromatische System verursacht. Die Bande bei 1620 cm^{-1} konnte nicht gedeutet werden. Die große Ähnlichkeit der Banden beider Verbindungen in diesem IR-Bereich mit denen des Menthandion-3,5 (Abb. 1) könnte eventuell auf den abgeschwächten aromatischen Charakter dieser meta-Diphenole zurückzuführen sein.

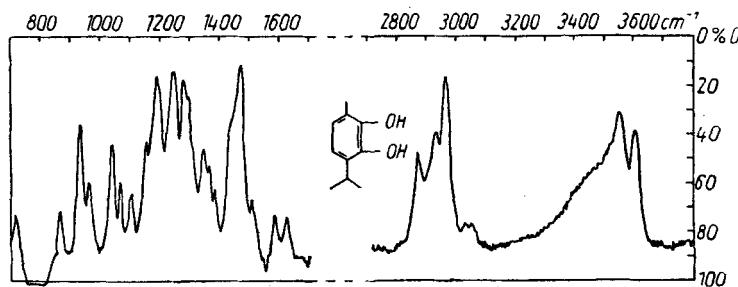


Abb. 5

Abb. 1-5 IR-Spektren

Beim Spektrum des Cymobrenzkatechins (Abb. 5) sind die OH-Valenzschwingungsbanden bei 3555 und 3610 cm^{-1} deutlich vorhanden. Eine Assoziation ist im Spektrum nicht erkennbar. Infolge der Aufnahmetechnik sind die Aromatenbanden wenig ausgeprägt.

Für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit danken wir der Direktion der Leuna-Werke. Die Analysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frl. Dr. KURPJUN, die UV-Spektren durch Herrn Dipl.-phys. MÜLLER in den Leuna-Werken und durch Herrn Dipl.-chem. BORSDORF im Institut für organische Chemie der Universität Leipzig durchgeführt. Die IR-Spektren wurden teils von Herrn Dipl.-chem. BORSDORF, teils von Frl. Dr. FRUWERT in den Leuna-Werken mit einem Zeiss-UR-10-Doppelstrahlspektrometer aufgenommen.

Beschreibung der Versuche

4,5-Menthanon (I) aus Menthol

a) Menthol wurde nach L. T. SANDBORN¹⁵⁾ mittels Chromsäure zu Menthon oxydiert.

b) Menthanolacetat: 92 g Menthon, 1,5 g p-Toluolsulfosäure und 180 cm³ Essigsäureanhydrid wurden 3 Stunden unter Abdestillieren der gebildeten Essigsäure erhitzt, in Äther aufgenommen, mit 5proz. Sodalösung, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und destilliert (101 g = 86% d. Th.). Farblose Flüssigkeit von minz- und esterartigem Geruch, Sdp.₁₂: 98–99°; d₂₀²⁰ = 0,9345; n_D¹² = 1,4599.

VZ. 286.

c) Menthanon I: 98 g Menthanolacetat, in 200 cm³ Tetra gelöst, wurden auf – 40° gekühlt und mit 79 g Brom, in 30 cm³ Tetra gelöst, versetzt. Nach allmählicher Zugabe von 250 cm³ Methanol, wobei die Temperatur 10 °C nicht übersteigen sollte, wurde das Reaktionsprodukt nach 3tätigem Stehen bei Zimmertemperatur in Wasser gegossen, die Tetralösung mit Bicarbonatlösung gewaschen und fraktioniert destilliert. (57 g = 76% d. Th.). Farblose Flüssigkeit Sdp.₁₁: 86–88°; d₂₀²⁰ = 0,9150; n_D¹³ = 1,4752; [α]_D²⁰ = 49,8° (10 cm).

Benzylidenverb. nach O. WALLACH, gelbl. Kristalle Schmp. 139 °C, Semicarbazon nach O. WALLACH, farbl. Kristallnadeln, Schmp. 173–174 °C.

Dinitrophenylhydrazone: Entsprechend der allgemeinen Vorschrift nach Houben-Weyl orangefarbene Kristallnadeln (Alkohol), Schmp. 143–144° (Zers.).

Menthandion-3,5 III aus Menthanon

a) 4,5-Epoxymenthon II: 3,0 cm³ Menthanon in 300 cm³ abs. Methanol gelöst, wurden unter Rühren bei – 30° tropfenweise mit 450 cm³ n/2 Na-Methylatlösung und 55 cm³ H₂O₂ versetzt, noch 2 Tage bei 0° und 1 Tag bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser eingerührt, ausgeäthert, gewaschen, getrocknet und destilliert (18 g = 60% d. Th.), farbl. Flüssigkeit von angenehmer minzartigem Geruch. Sdp.₁₁: 96–97°; d₂₀²⁰ = 0,9907; n_D¹² = 1,4613; n_D²⁰ = 1,4578; [α]_D²² = 55,0° (10 cm).

C₁₀H₁₆O₂ (168,2) ber.: C 71,43; H 9,52;
gef.: C 71,42; H 9,56.

Semicarbazone: farbl. Kristalle Schmp. 137–138°.

Dinitrophenylhydrazone: Orangefarbene Nadeln, Schmp. 110–110,5 (Zers.).

Spaltung des Epoxymenthons II: 1.1 Durch Säure: 2stündiges Erhitzen mit 10proz. H₂SO₄ ergab keine Spaltung.

1.2 Die gleiche Reaktion mit 50proz. H₂SO₄ ergab nach Extraktion mit Lauge etwa 30% laugenlösliches Produkt, aus dem bis zu 7% krist. Buccocampfer vom Schmp. 82° gewonnen wurde.

2.1 Durch Lauge: Mehrstündiges Erhitzen mit verdünnter Lauge ergab nach Ausäthern des nicht umgesetzten Öls und Ansäuern der Laugenschicht 7% d. Th. an fast reinem Menthandion-3,5 (Schmp. 165–166°).

2.2 Die gleiche Reaktion mit 25% Lauge ergab 10–12% d. Th. Ausbeute an Menthandion-3,5 (Schmp. 158–160°), das etwas unreiner anfiel.

b) Mittels Permanganats nach O. WALLACH: Nach der gleichen Vorschrift, nach welcher O. WALLACH Piperiton und Carvenon oxydierte, wurde Menthanon umgesetzt. Es

¹⁵⁾ L. T. SANDBORN, Org. Synth. IX, 52.

wurde dabei, sowohl ohne als auch mit Pufferlösung (bei pH 6,9), kein Menthandion erhalten.

c) Mittels H_2O_2 nach W. TREIBS: Die Umsetzung wurde nach Erhitzen auf etwa 50° ohne Kühlung durchgeführt. Ergebnis: 30% Epoxymenthon (Sdp.₁₁ 91–96°, $n_D^{20} = 1,4614$) und 2–3% Menthandion-3,5.

d) Durch Bromierung von Menthanon: 10 cm³ Menthanon wurden in Eisessig bei 0 bis 10° mit der berechneten Menge Brom umgesetzt. Gegen Ende der Bromierung trat HBr-Entwicklung auf. Das Produkt wurde mit 3proz. Natronlauge bei 60° verseift. Aus der Laugenlösung ließ sich durch Ansäuern ein bromfreies Öl gewinnen, aus dem nach Wasserdampfdestillation in etwa 1% Ausbeute Menthandion (Schmp. 165°) kristallin anfiel. Aus dem Rückstand der Wasserdampfdestillation kristallisierte nochmals etwa 5% aus, so daß insgesamt lediglich 6% Menthandion-3,5 durch Bromierung des Menthons erhalten wurden.

Menthandion-3,5 durch Isopropylierung von Dihydrorcin

a) Dihydrorcin wurde durch Esterkondensation nach R. v. SCHILLING und O. VORLÄNDER dargestellt.

b) Isopropylierung: 28 g Dihydrorcin in Na-äthylat (5,1 g Na in 80 cm³ Alkohol) gelöst, wurden längere Zeit mit 27 g Isopropylbromid unter Rückfluß erhitzt, anschließend alles Flüchtige mit Wasserdampf abgetrieben. Der Rückstand wurde angesäuert und das erhaltene kristalline Gemisch fraktioniert aus Ätherlösung mit $KHCO_3$, K_2CO_3 und KOH-Lösungen extrahiert. Es wurden erhalten:

2,8% Menthandion (unlöslich in K_2CO_3 -Lösung) sowie 40% Dihydrorcin (zurückgewonnenen; löslich in $KHCO_3$ -Lösung) 5,5% waren ätherunlöslich.

Es handelte sich dabei um Isopropyldihydrorcyldihydrorcin IV mit folgenden Eigenschaften:

α) Kristallwasserhaltig (+ 2 H_2O); farbl. Nadeln (aus Dioxan: $H_2O = 1:4$), ätherunlöslich, laugenlöslich mit gelber Farbe; Schmp.: 99–99,5° (Zers.).

$C_{17}H_{26}O_2$ (328,4) ber.: C 62,17; H 8,59;
gef.: C 62,45; H 7,95.

β) Kristallwasserfrei: Farbl. Nadeln (aus Toluol), Schmp. 139–140°, $C_{17}H_{24}O_4$, Molekulargew.: ber.: 292,3; gef.: 296; $FeCl_3$ -Reaktion: rotviolett.

Totalsynthese von Menthandion-3,5

a) Isovalerylessigester nach H. HUNSDIECKER¹⁴⁾, Sdp.: 80–82°/11 mm; $d_{20}^{20} = 0,9514$; $n_D^{20} = 1,4302$; Ausbeute: 60% d. Th.

b) Kondensation: Zu 10 g Natrium in 150 cm³ Isopropanol gelöst, wurden 64 g Isovalerylessigester und nach Abkühlung 56 g Crotonester gefügt und 10 Stunden am Rückfluß erhitzt. Zur Reaktionslösung fügte man 36 g NaOH in 330 bis 350 cm³ H_2O gelöst und erhielt weitere 5 Stunden.

Anschließend wurde alles Flüchtige mit Wasserdampf abgetrieben, die zurückbleibende Reaktionslösung filtriert, auf etwa 65° erhitzt und allmählich mit 200 cm³ 10proz. H_2SO_4 angesäuert. Unter starker CO_2 -Entwicklung schieden sich Kristalle ab, die abgesaugt und mit H_2O gewaschen wurden. Rohausbeute 25 g; nach Umkristallisation aus Dioxan wurden 18 g = 27% d. Th. an reinem Menthandion-3,5 erhalten. Farbl. quaderf. Krist., geruchlos. Schmp. 168–169° (aus Dioxan), keine $FeCl_3$ -Reaktion, schwer wasserdampf-

flüchtig, gut löslich in Alkohol, Äther, Benzol, schwerer in Dioxan, schwer in P. Ä. oder Wasser; laugenlöslich ohne Zersetzung.

Das Diketon ist nur einige Tage beständig, es autoxydiert an der Luft zu einer gelben, nach niederen Fettsäuren riechenden viskosen Flüssigkeit.

$C_{10}H_{16}O_2$ (168,2) ber.: C 71,40; H 9,59;
gef.: C 71,76; H 9,61.

Bis-dinitrophenylhydrazone: Orangerote Kristallnadeln (aus Eisessig), sehr schwer alkohollöslich, Schmp. 208° (Zers.).

Disemicarbazone: Farblose Kristallnadeln (aus Butanol) vom Schmp. 264° (Zers.).

$C_{12}H_{22}O_2N_6$ (282,3) ber.: N 29,88;
gef.: N 29,39.

Acetyl- oder Benzoylderivate konnten nicht erhalten werden.

Reduktion zu Menthandiol-3,5

2,5 g Menthandiol-3,5 wurden in 100 cm³ Isopropanol erhitzt und mit insgesamt 10 g Na reduziert. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser gegossen, ausgeäthert und die Ätherlösung mit Lauge, dann mit Wasser gewaschen. Nach Abtreiben des Lösungsmittels verblieb ein stark nach Menthol riechendes Öl, das mit Benzol/Petroläther-Gemisch zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Eigenschaften: farbl. quaderf. Kristalle (aus Toluol/P. Ä.) vom Schmp. 126,5–127°.

$C_{10}H_{20}O_2$ (172,3) ber.: C 69,72; H 11,70;
gef.: C 69,30; H 12,02.

Katalytische Dehydrierung von Menthandion-3,5 III zu Isocymorcin V

a) Dampfphasendehydrierung ließ sich infolge technischer Schwierigkeiten nicht ausführen.

b) Dehydrierung in fl. Phase: 10 g Menthandion wurden mit 1 g 30proz. Pd/Kohle/Katalysator 4 Stunden unter N₂ zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt kristallisierte nach Abkühlung durch Animpfen oder Reiben restlos aus. Es wurde vom Katalysator mit Toluol extrahiert, Toluol mittels N₂ aus der Lösung teilweise abgeblasen, wobei sich das Isocymorcin fast rein abschied. Aus Toluol 6,2 g Isocymorcin (62% d. Th.).

Farblose Kristallblättchen (aus Toluol) vom Schmp. 89,5–90°, beständig in reinem Zustand. Gut in Wasser, Alkohol, Ketonen, Estern, Chloroform, schwerer in Tetra, Benzol, Toluol, schwer in Petroläther löslich.

Löslich in Lauge oder NH₃ unter allmählich sich vertiefender Rotfärbung.

FeCl₃-Reaktion: Indigoblau, nach kurzer Zeit tritt Abscheidung eines orangenen Niederschlags auf.

$C_{10}H_{14}O_2$ (166,2) ber.: C 72,26; H 8,48;
gef.: C 72,26; H 8,68.

Mit H₂O in Eisessig ergab es orange Kristalle (aus Äthanol), Schmp.: 179° = 3-Hydroxythymochinon.

Diacetyl derivat XIII: Aus Isocymorcin, Eisessig und Essigsäureanhydrid in quantitativer Ausbeute. Quaderförmige Kristalle (aus verdünntem Alkohol) vom Schmp. 85–85,5°.

$C_{14}H_{18}O_4$ (250,2) ber.: C 67,18; H 7,24;
gef.: C 67,15; H 7,16.

Dibenzooylderivat XIV: Aus Isocymorcin und Benzoylchlorid in Pyridin (78% d.Th.), farblose nadelförmige Kristalle (aus Äthanol) Schmp. 153,5–154°. Löslichkeit: schwerlöslich in Methanol, Dioxan und kaltem Äthanol; leichter in heißem Äthanol.

$C_{24}H_{22}O_4$ (374,4) ber.: C 77,00; H 5,90;
gef.: C 77,13; H 5,88.

Oxydationsprodukte des Isocymorcins

a) Beim Stehen in alkalischer Lösung bildet sich allmählich 3-Hydroxythymochinon **X**.

b) Oxydation in H_2O_2 in Eisessig ergab zunächst ebenfalls 3-Hydroxythymochinon, bei längerer Einwirkung wurde Dihydroxythymochinon als Hauptprodukt erhalten.

Substitutionsprodukte des Isocymorcins

Dibromisocymorcin VI: 2,5 g Isocymorcin, in $100\text{ cm}^3\text{ CHCl}_3$ gelöst, wurden bei -10° mit der berechneten Menge Brom umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde in 60% Ausbeute das Dibromisocymorcin erhalten.

Farblose Kristallnadeln (aus P.Ä.) vom Schmp. 44–44,5°.

$C_{10}H_{12}O_2Br_2$ (324,0) ber.: Br 49,32;
gef.: Br 48,50.

Verseifung von VI zu Dihydroxythymochinon

Dibromisocymorcin VI ließ sich durch Einwirkung von methanolischer KOH, Abdampfen des Methanols im Vakuum, Ansäuern und Wasserdampfdestillation verseifen, zu Dihydroxythymochinon (Schmp. 221°).

Nitrosoisocymorcin VII

6 g Isocymorcin wurden in Kalilauge (6,5 g KOH in $100\text{ cm}^3\text{ H}_2O$) gelöst und unter Röhren zu einer Lösung von $20\text{ cm}^3\text{ H}_2SO_4$ in 1 l Eiswasser, in dem 5 g $NaNO_2$ gelöst waren, zugetropft. Das Nitrosoproduct bildete sich sofort als orangerote Kristallmasse. Es wurde abgesaugt, gewaschen und aus 50proz. Essigsäure umkristallisiert. Quantitative Ausbeute. Karminrote Kristallnadeln (aus verdünntem Eisessig) vom Schmp. 171° (Zers.). Gut in Äther, Ketonen und Estern, schwerer in Alkohol und schwer in Wasser löslich. In Lauge mit roter Farbe ohne Zersetzung löslich.

$C_{10}H_{13}O_2N$ (179,2) ber.: N 7,17;
gef.: N 7,11.

3-Hydroxythymochinon X aus Nitrosoisocymorcin

Nitrosoisocymorcin wurde mit $SnCl_2$ und HCl in wäßrig alkoholischer Lösung bis zur Entfärbung reduziert, das entstandene Aminoproduct diazotiert und verkocht. Nach Entfernung des Alkohols wurde durch Wasserdampf das 3-Hydroxythymochinon erhalten. Schmp.: 179° (Mischschmp.).

Verätherung und Veresterung von Nitrosoisocymorcin

Es konnte weder durch Umsetzung mit Dimethylsulfat der Dimethyläther, noch durch Benzoylierung das Dibenzooat erhalten werden. Versuche mit Essigsäureanhydrid durch

mehrstündiges Erhitzen nach der üblichen Methode zu verestern schlugen fehl. Bei längerer Einwirkung eines großen Überschusses an Essigsäureanhydrid wurde in schlechter Ausbeute lediglich das Monoacetat des Nitrosoisocymorcins erhalten. Hellbraune Kristalle (aus Alkohol) vom Schmp. 223°. Gut löslich in Äther und Estern, schwerer in Eisessig, Alkohol, wasserunlöslich. In Lauge mit roter Farbe löslich, daraus mit Säuren unzersetzt wieder abscheidbar.

Nitroisocymorcin IX

4 g Nitrosoisocymorcin VII wurden in wenig Eisessig teilweise gelöst, auf -10° gekühlt und absolute HNO_3 zugetropft. Die Reaktion erfolgte sofort, die Lösung entfärbte sich nach beendeter Umsetzung von tiefrot auf gelborange. Die Reaktionslösung wurde sofort in Wasser gegossen, die gelben Kristalle abgesaugt. Das so erhaltene Nitroprodukt war kristallwasserhaltig und unbeständig. Nach einigen Stunden trat Zersetzung unter Abspaltung von Wasser ein, wobei Verharzungsprodukte gebildet wurden. Das Nitroprodukt schmolz ab 80° unter allmählicher Zersetzung. Es wurde deshalb in der Wärme mit Benzol aufgenommen, die Benzollösung entwässert und eingeengt. Aus Benzol/P. Ä. gelbliche Kristallnadeln vom Schmp. 191° (Zers.).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$ (211,2) ber.: N 6,63;
gef.: N 6,98.

Nitrocymorcin

Auf gleiche Art wie IX wurde Nitrocymorcin dargestellt. Gelbliche Kristallnadeln (aus Benzol/P. Ä.) vom Schmp. $157-158^{\circ}$ (Zers.).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$ (211,2) ber.: N 6,63;
gef.: N 7,22.

Die Substanz enthielt wahrscheinlich etwas Dinitroprodukt.

Aminoisocymorcin VIII

3,3 g Nitrosoisocymorcin wurden in 75 cm^3 Essigester gelöst, katalytisch in Gegenwart von 70 mg PtO_2 hydriert. Nach etwa 1 Stunde war die Reaktion, die in einer 150 cm^3 Schüttelente durchgeführt wurde, beendet. Es wurden etwa $800 \text{ cm}^3 \text{ H}_2$ aufgenommen. Die Lösung wurde unter N_2 abgesaugt, eingeengt und das ausgefallene Aminoprodukt erst aus Toluol, dann aus Essigester umkristallisiert. (Reinprodukt etwa 60% d. Th.), farblose, quaderf. Kristalle vom Schmp. $150-151^{\circ}$ (Zers.), etwas wasserlöslich, leicht löslich in Säuren und Laugen mit tiefroter Farbe. Aus Essigester umkristallisierbar.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ (181,2) ber.: N 7,73;
gef.: N 7,70.

Aminocymorcin

Unter den gleichen Bedingungen wie bei Aminoisocymorcin angegeben, wurde das Aminocymorcin aus Nitrocymorcin⁴⁾ dargestellt. Farblose, quaderf. Kristalle (aus Eisessig) vom Schmp. $155-156^{\circ}$ (Zers.). Löslichkeit wie Aminoisocymorcin.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ (181,2) ber.: N 7,73;
gef.: N 7,61.

Azoisocymorcin XI aus Aminoisocymorcin VIII

a) Bei versuchter Diazotierung mit HNO_2 in wäßriger, selbst stark saurer Lösung entstand als gelbe Kristallmasse sofort 3-Hydroxythymochinon in quantitativer Menge. Aus Eisessig umkristallisiert schmolz es bei 178° . Die Verbindung wurde durch Mikroanalyse und Mischschmelzpunkt belegt.

b) Bei Autoxydation des Aminoisocymorcins in alkalischer Lösung wurde das Azoisocymorcin gebildet. Karminrote Kristallnadeln (aus verdünntem Alkohol), Schmp. 277° (Zers.).

Azofarbstoffe XII durch Kupplung von Isocymorcin

a) Mit diazot. Anilin: 1,4 g festes Diazoniumsalz wurde mit 1,6 g Isocymorcin in 10 cm^3 Methanol gelöst und Natriumacetat zugefügt. Der Farbstoff bildete sich sofort und kristallisierte nach einigen Stunden aus (etwa 80% d. Th.). Tiefrote Kristallnadeln (aus verd. Alkohol) vom Schmp. 156° .

b) Mit diazot. p-Nitranilin: 0,5 g Na-p-Nitrophenyl-antidiazotat wurde in Wasser gelöst und eine wäßrige Lösung von 0,4 g Isocymorcin und einigen Tropfen HCl zugefügt. Der entstandene Farbstoff wurde aus 80proz. Äthanol umkristallisiert, quantitativ, rote nadelförmige Kristalle vom Schmp. 271° (Zers.).

Äther des Isocymorcins

a) Monomethylisocymorcin XVII

α) Methyldihydroisocymorcin XVI: 10 g Menthandion-3,5 III wurden in Kalilauge (7 g KOH in $20 \text{ cm}^3 \text{ H}_2\text{O}$) gelöst und unter Schütteln mit 12 g Dimethylsulfat umgesetzt. Der gebildete Enoläther wurde durch Ausäthern isoliert und durch Schütteln mit Lauge gereinigt (7,5 g = etwa 70% d. Th.). Farblose Flüssigkeit von minzartigem Geruch, Sdp. $138\text{--}139^\circ/13 \text{ mm}$; $d_{20}^{20} = 0,9896$; $n_D^{14} = 1,5023$; $n_D^{22} = 1,4984$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (182,2) ber.: C 72,51; H 9,96;
gef.: C 72,64; H 9,75.

β) Dehydrierung von XVI zu XVII: 5 g Methyldihydroisocymorcin wurden mit 0,5 g 30proz. Pd-Kohle-Katalysator 5 Stunden am Rückfluß unter N_2 erhitzt. Das erhaltene Reaktionsprodukt wurde fraktioniert destilliert (55% d. Th.). Farblose Flüssigkeit von aromatischem und schwach phenolischem Geruch. Wasserunlöslich, laugenlöslich ohne Färbung, wasserdampfflüssig. Sdp. $136\text{--}137^\circ/13 \text{ mm}$, $n_D^{20} = 1,5248$.

Lt. Mikroanalyse war das Monomethylisocymorcin zum geringen Teil unter Abspaltung der Äthergruppe mit Thymol verunreinigt.

Nitrobenzoylderivat: Nach der üblichen Umsetzung mit p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin wurde in 50proz. Ausbeute ein Nitrobenzoylester in farblosen quaderf. Kristallen (aus Benzol/P. A.) vom Schmp. $124\text{--}125^\circ$ erhalten.

b) Dimethylisocymorcin XV

5 g Isocymorcin wurden in 20proz. wäßriger Kalilauge gelöst und unter Schütteln mit Dimethylsulfat umgesetzt. Die Methylierung erfolgte langsam, es wurde mit einem

¹⁶⁾ HOUBEN-WEYL, Bd. II 449 (1953).

Überschuß an Dimethylsulfat gearbeitet. Nachdem alles Isocymorcin umgesetzt war (FeCl₃-Reaktion) wurde der Äther in Cyclohexan aufgenommen und nach Aufarbeitung fraktioniert destilliert (70% d. Th.), farblose quaderf. Kristalle von schwach aromatischem Geruch. Schmp.: 39–39,5°, Sdp.: 124–125°/12 mm, d₂₀²⁵ = 0,981; n_D¹⁵ = 1,5162.

C₁₂H₁₈O₂ (194,2) ber.: C 74,20; H 9,32;
gef.: C 74,27; H 9,36.

Leipzig, Institut für Organische Chemie der Karl-Marx-Universität Leipzig.

Bei der Redaktion eingegangen am 30. Dezember 1960.