

122. Etudes sur les matières végétales volatiles CLIV¹⁾. Synthèse des menthones à partir du menthène-3

par Y.-R. Naves

(10 XII 47)^{1a)}

La conversion du menthène-3 en un mélange de menthone et d'isomenthone constitue l'une des étapes de la production synthétique du menthol à partir de diverses matières premières peu coûteuses telles que l' α -terpinéol, le terpinène-1-ol-4, le limonène et le dipentène.

Le menthène-3 est préparé par la déshydratation du dihydro-terpinéol ou du p-menthanol-4 et l'isomérisation du dihydro-terpinolène, et par l'isomérisation du dihydro-limonène ou du dihydro-dipentène (carvomenthènes). La production du menthène-3 à partir du dihydro-terpinéol a fait l'objet de nombreuses publications²⁾, celle au départ de p-menthanol-4 était, à ma connaissance, inédite. Quant à l'élaboration à partir du carvomenthène³⁾, elle nécessite la séparation des deux isomères par la distillation fractionnée, car l'isomérisation est incomplète, et c'est l'origine de difficultés imparfaitement surmontées.

La production, parfois fugace, de p-menthane-diol-3,4 précède celle du mélange de menthone et d'isomenthone, qui résulte de sa transposition semipinacologique. Le menthane-diol-3,4 a été préparé par l'intermédiaire de la chlorhydrine⁴⁾ ou de la bromhydrine⁵⁾ du menthène-3, par celui de l'époxy-3,4-menthane⁶⁾ ou par l'action de peracides sur le menthène-3⁷⁾.

On a encore converti le menthène-3 en menthène-3-ol-5 par l'intermédiaire du chloro-3-menthène⁸⁾ ou par l'oxydation par le tétracétate de plomb⁹⁾, en menthène-3-one-5 par oxydation par l'oxyde sélénieux¹⁰⁾.

¹⁾ CLIII^e communication: Bull. Soc. Chim. France, à l'impression.

^{1a)} Date de dépôt du pli cacheté déposé le 10 XII 1947 par la Maison L. GIVAUDAN & Cie et ouvert le 5 IV 1959 à la demande du déposant.

²⁾ Voy. p. ex. W. SCHOELLER & E. BORGWARDT (SCHERING-KAHLBAUM A.G.), D.R.P. N° 569689 (1930); Frdl. Fortschr. Teerfarbenfabr. **19**, 729 (1934); ég. B. F. N° 720646; E. P. 370288; Riedel-de Haen A.G., D.R.P. 455590 (1924); Frdl. Fortschr. Teerfarbenfabr. **16**, 2880 (1931).

³⁾ E. SCHWENK & E. BORGWARDT (SCHERING-KAHLBAUM A.G.), D.R.P. 548901 (1930), Frdl. Fortschr. Teerfarbenfabr. **18**, 581 (1933); ég. Br. Fr. 713357; E. P. 367593; Br. S. 153193; *cf.* N. D. ZELINSKY & J. A. ARBUSOW, C. r. Acad. Sci. U.R.S.S. **24**, 542 (1939).

⁴⁾ RIEDEL-DE HAEN A.G., D.R.P. 455590 (1924), Frdl. Fortschr. Teerfarbenfabr. **16**, 2880 (1931); D. R. P. 493482 (1927), Frdl. Fortschr. Teerfarbenfabr. **16**, 2879 (1931); A. Kötzt & G. BUSCH, J. prakt. Chem. [2] **119**, 1 (1928); T. TANAKA, Mem. Coll. Sci. Kyoto Imp. Univ., Series A, **22**, 97 (1939).

⁵⁾ T. TANAKA, *loc. cit.*

⁶⁾ T. TANAKA, *loc. cit.*, p. 111.

⁷⁾ H. MEERWEIN, W. SCHOELLER, E. SCHWENK & E. BORGWARDT, (SCHERING-KAHLBAUM A.G.), D.R.P. 574838 (1931), Frdl. Fortschr. Teerfarbenfabr. **19**, 728 (1934). – Isomérisation de l'époxy-3,4-menthane: W. SCHOELLER, E. SCHWENK & E. BORGWARDT (SCHERING-KAHLBAUM A.G.), D.R.P. 566156 (1930), Frdl. Fortschr. Teerfarbenfabr. **19**, 725 (1934); ég. Br. Fr. 723395; E. P. 370823; Br. S. 157028.

⁸⁾ SCHERING-KAHLBAUM A.G., D.R.P. 569843 (1931), Frdl. Fortschr. Teerfarbenfabr. **19**, 730 (1934).

⁹⁾ SCHERING-KAHLBAUM A.G., D.R.P. 550704 (1930), Frdl. Fortschr. Teerfarbenfabr. **19**, 737 (1934).

¹⁰⁾ SCHERING KAHLBAUM A.G., D.R.P. 584373 (1932), Frdl. Fortschr. Teerfarbenfabr. **20**, 557 (1935); ég. Br. Fr. 751807; E. P. 403838; E. BORGWARDT & E. SCHWENK, J. Amer. chem. Soc. **56**, 1185 (1934).

Mon attention s'est portée, après que j'eus essayé ces diverses méthodes, sur l'emploi de l'acide performique, tout particulièrement dans les conditions où il conduit à l'obtention du formiate du menthane-diol-3,4, cas particulier d'une réaction d'addition dont j'ai reconnu la généralité par l'étude d'un grand nombre de produits éthéniques.

L'acide performique est obtenu sans difficulté par le mélange d'acide formique et d'eau oxygénée¹¹⁾. Ses solutions faiblement aqueuses se prêtent particulièrement bien à l'époxydation des acides gras éthéniques¹²⁾, mais la présence d'un acide inorganique ou d'un acide sulfonique facilite l'ouverture du cycle époxydique.

En utilisant l'acide formique au titre de 77%, tel qu'on l'obtient par la distillation azéotropique de ses solutions aqueuses, et l'eau oxygénée à 30%, on transforme économiquement et avec un excellent rendement le menthène-3 en monoformiate du menthane-diol-3,4 qui peut être isolé par distillation fractionnée du mélange issu de la réaction.

La saponification de cet ester libère le diol *cis*, F. 76–77°¹³⁾.

Le menthane-diol-3,4 traité par des solutions d'acides inorganiques, telles que celle d'acide sulfurique à 10%, livre avec un rendement satisfaisant un mélange de menthone et d'isomenthone renfermant environ 60% de la première. En raison de l'hydrolyse aisée des esters formiques, on peut encore traiter directement le monoformiate du menthane-diol; toutefois, en raison de réactions secondaires liées à la prolongation de la réaction, le rendement en menthones est plus bas que dans le traitement du diol.

Partie expérimentale. – Les microanalyses ont été effectuées par Mlle D. HOHL. Les F. sont corrigés. Δn représente la dispersion $(n_D - n_C) \cdot 10^4$.

Menthène-3. L'hydrocarbure a été préparé à partir du mélange des *cis*- et *trans*-dihydro- α -terpinéols par l'action de l'acide sulfurique: Eb. 167–167,5°/740 Torr; $d_4^{20} = 0,8129$; $n_D^{20} = 1,44912$; $n_D^{30} = 1,45240$; $n_D^{40} = 1,45833$; $\Delta n = 92,1$; $\Delta n/d = 113,0$; $RM_D = 45,88$ (calculée = 45,71).

$C_{10}H_{18}$ (138,264) Calculé C 86,86 H 13,15% Trouvé C 86,71 H 13,29%

Il était accompagné d'environ 15% de fractions renfermant vraisemblablement le dihydro-1,2-terpinolène: Eb. 170–172°/738 Torr; $d_4^{20} = 0,822$ à 0,825; $n_D^{20} = 1,4570$ à 1,4590.

La déshydratation en phase gazeuse sur Tonsil, sur silicagel, sur acide métaphosphorique, altère le menthène-3 dans le sens noté par ZELINSKY & ARBUSOW¹⁴⁾.

Monoformiate du *p*-menthane-diol-3,4. 285 g de perhydrol (eau oxygénée à 30%), soit 125% de la quantité théoriquement nécessaire, ont été coulés en 30 min dans le mélange vivement agité et maintenu entre 30 et 40° de 276 g (2 moles) de menthène-3 et de 1400 g d'acide formique à 77%. L'agitation à la même température a été poursuivie encore durant 2 h après la fin de l'intro-

¹¹⁾ G. TOENNIES & R. P. HOMILLER, J. Amer. chem. Soc. **64**, 3055 (1942); D. SWERN, G. N. BILLEN, T. W. FINDLEY & J. T. SCANLAN, *ibid.* **67**, 1786 (1945); F. P. GREENSPAN, J. Amer. chem. Soc. **68**, 907 (1946); Ind. Engin. Chemistry **39**, 847 (1947).

¹²⁾ T. W. FINDLEY, D. SWERN & J. T. SCANLAN, J. Amer. chem. Soc. **67**, 412 (1945); D. SWERN, G. N. BILLEN, T. W. FINDLEY & J. T. SCANLAN, *ibid.* **67**, 1786 (1945).

¹³⁾ L'oxydation du menthène-3 par le permanganate conduit au diol *cis*: G. WAGNER, Ber. deutsch. chem. Ges. **27**, 1640 (1894); J. BÖESEKEN, *ibid.* **56**, 2411 (1923); **58**, 1470 (1925), tandis que l'hydratation de l'époxy-3,4-menthane conduit au diol *trans*, F. 95°: H. HOCK & S. LANG, Ber. deutsch. chem. Ges. **75**, 300 (1942). Toutefois T. TANAKA (Mem. Coll. Sci. Kyoto Imp. Univ. Series A, **22**, 97 (1939)) aurait eu le diol *cis* tant de l'oxydation permanganique que de l'hydratation de l'époxyde. Si l'observation de H. HOCK & S. LANG est juste, le monoformiate du menthane-diol-3,4 se forme directement par l'addition des éléments de l'acide performique.

¹⁴⁾ C. r. Acad. Sci. U.R.S.S. **24**, 542 (1939).

duction de perhydrol et le produit résultant a ensuite été fractionné par distillation, d'abord sous 50 Torr, puis sous 2 Torr.

La distillation a été interrompue lorsque la température a atteint 90° en tête de colonne. Le produit non distillé pesait 325 g. La distillation poursuivie a livré 275 g de formiate pur, après les reprises d'intermédiaires, ce qui représente 68,7% du rendement théorique calculé sur le menthène mis en œuvre: Eb. 105°/3 Torr; $d_4^{20} = 1,0309$; $n_D^{20} = 1,46457$; $n_D^{30} = 1,46703$; $n_D^{40} = 1,47300$; $n_D = 84,3$; $\Delta n/d = 81,8$; $RM_D = 53,88$ (calculé = 53,97).

$C_{11}H_{20}O_3$ (200,270) Calculé C 65,97 H 10,07% I. E. 280,3
 Trouvé C 65,94 H 9,89% I. E. 289,9

Cis-p-menthane-diol-3,4. 150 g de formiate, 125 g de lessive de potasse à 42% et 250 g d'alcool ont été portés durant 1 h 30 à reflux; l'excès d'alcali a été neutralisé, l'alcool a été distillé et, après addition de 500 g d'eau au résidu, le glycol s'est solidifié en une masse cristalline aisément essorable. Le rendement total, après extraction des eaux mères au percolateur, a été de 125 g (97%). Le produit brut, F. 71–73°, a été en partie recristallisé dans un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle, donnant des cristaux durs F. 76–77°.

$C_{10}H_{20}O_2$ (172,260) Calculé C 69,72 H 11,70% Trouvé C 69,67 H 11,84%

Menthones à partir du monoformiate de menthane-diol. 315 g de formiate brut ont été additionnés de 500 ml d'acide sulfurique en solution aqueuse à 10% et l'eau a été distillée en la cohobant. Le produit huileux récolté en 16 h, pesant 251 g, a été fractionné par des distillations répétées et a livré 41 g de monoformiate de p-menthane-diol-3,4 et 162 g d'un mélange de menthones: Eb. 65–66°/3,5 Torr; $d_4^{20} = 0,8982$; $n_D^{20} = 1,4524$; titre par oximation = 97,8%.

Rendement par rapport au menthène-3 mis en œuvre (compte tenu du formiate récupéré) 57,2%.

Menthones à partir du cis-p-menthane-diol-3,4. a) 100 g du glycol F. 71–73° brut ont été traités par 250 ml de solution aqueuse à 10% d'acide sulfurique dans un appareil distillatoire cohobant l'eau distillée. Il a distillé en 4 h 72 g de produit dont la distillation fractionnée systématique a donné 68 g (76%) d'un mélange des menthones: Eb. 62,63°/3,0 Torr; $d_4^{20} = 0,8977$; $n_D^{20} = 1,4522$; titre par oximation = 98,2%.

b) 318 g de formiate du menthane-diol brut ont été agités durant 3 h à l'ébullition avec le mélange de 280 g de lessive de soude à 32% et de 280 g d'eau. Le produit résultant avait un I. E. de 8,0. Il a été isolé par extraction au benzène au percolateur, après décantation de l'insoluble dans la lessive. Le produit a été traité en distillant et cohobant comme ci-dessus par 500 ml de solution aqueuse à 10% d'acide sulfurique. Il a été obtenu 204 g d'un mélange des menthones titrant 98% par oximation, ce qui représente 64,8% du rendement théorique par rapport au menthène. Le rendement a été élevé de 15 g par additions, à la solution sulfurique, de 5 g de sapamine A (acétate de diéthyl-amino-éthyl-oléyl-amide), et de 17 g par addition de la même quantité d'acide cétylsulfurique.

Estimation du pourcentage en menthones isomères. Cette estimation a été effectuée d'après le F. du mélange brut des semicarbazones, suivant une méthode qui sera décrite séparément. Cette technique est beaucoup plus sûre, lorsque le mélange cétonique n'est pas au titre de 100%, et qu'il est exempt de cétones autres que les menthones, que celle qui interprète une variabilité prétendument linéaire de l'indice de réfraction¹⁵).

SUMMARY

The production of menthones from 3-menthene can be carried out through the intermediary of the *cis-p-menthane-3,4-diol* monoformiate. The ester is obtained with good yields by the reaction of performic acid on menthene in the presence of water.

These operations represent several steps in the menthol synthesis from turpentine and pine oils.

¹⁵ Voy. p. ex. T. HIRAIKAZUMI, Anniversary volume dedicated to Prof. Masumi Chikashige, p. 85 et suiv., Kyoto 1930; ég. W. R. BRODE & R. W. DOLAN, Ind. Engin. Chemistry **39**, 1159 (1947).

Note additionnelle du 16 mars 1959. – La décision de publier le contenu du pli cacheté mis en dépôt le 10 décembre 1947 sous N° 1156 a été prise en raison de la publication, le 30 décembre 1958, du brevet des Etats-Unis N° 2.866.826: Method of making menthol from pinene, par HENRY E. McLAUGHLIN, JOSEPH H. STUMP JR. & MASON C. CLEERE avec assignement à la HEYDEN NEWPORT CHEMICAL CORPORATION.

Ce brevet fait état, en particulier, du traitement du menthène-3 par l'acide performique entre 0 et 70°, au mieux entre 25 et 45°; l'acide performique étant engendré par l'addition graduelle d'eau oxygénée au mélange de menthène-3 avec de l'acide formique en excès. Le produit de l'oxydation d'abord saponifié et ensuite traité par entraînement à la vapeur en milieu de pH 0,5 à 3 livre la menthone brute.

Nous voudrions compléter la bibliographie du mémoire contenu dans le pli cacheté en faisant état de la publication de Y. OGATA (J. Soc. chem. Ind. Japan **45**, 428 B (1942)) qui n'est parvenue à notre connaissance qu'en 1948 (Chem. Abstr. **42**, 7277 (1948)); cet auteur a préparé le menthène-3 à partir du terpinène-1-ol-4, puis, en faisant agir l'acide peracétique sur le menthène, les époxydes dont il a obtenu, notamment, du menthane-diol-3,4 F. 73,6–75° et l'isomenthone. On consultera en outre, pour d'autres travaux postérieurs à 1947: D. SWERN, Epoxidation and hydroxylation of ethylenic compounds with organic peracids, dans Organic Reactions, vol. VII, New York 1953, John Wiley and Sons. Inc., éditeurs.

Laboratoires de recherches de L. GIVAUDAN & CIE, S. A.,
Vernier-Genève.

123. Synthese und pharmakologische Eigenschaften des Desmethylnuscarons und der stereoisomeren Desmethylnuscarine Die Basenstärken der isomeren Normuscarine

11. Mitteilung über Muscarin¹⁾

von Guido Zwicky, P. G. Waser²⁾ und C. H. Eugster

Herrn Prof. Dr. P. KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(10. IV. 59)

A. Die stereoisomeren *Muscarine*³⁾ zeigen in ihrer physiologischen Wirksamkeit eine derart ausgeprägte Strukturspezifität⁴⁾, dass es nahe lag, auch die einfacher gebauten *Desmethylnuscarine* herzustellen und auf ihre Wirksamkeit zu prüfen.

Zu ihrer Synthese bieten sich von vornherein eine Anzahl von gut ausgebauten Verfahren an, wie sie teils aus der Tetrahydro-furan-Chemie allgemein bekannt sind, teils bei der Durcharbeitung der Muscarinsynthesen in der letzten Zeit erprobt wurden⁵⁾. Zu unserer Überraschung stellte sich jedoch bald heraus, dass eine Reihe von Synthesewegen nicht zum Ziele führten und dass sich das Fehlen der Methylgruppe am Tetrahydro-furan-Ring in einer erhöhten Instabilität der Zwischenprodukte äusserte.

¹⁾ 10. Mitt. C. H. EUGSTER, F. HÄFLIGER, R. DENSS & E. GIROD, Helv. **41**, 886 (1958).

²⁾ Pharmakologisches Institut der Universität Zürich.

³⁾ C. H. EUGSTER, F. HÄFLIGER, R. DENSS & E. GIROD, Helv. **41**, 205, 583, 705 (1958).

⁴⁾ P. G. WASER, Exper. **14**, 356 (1958); L. GYERMEK & K. UNNA, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **1958**, 882.

⁵⁾ Zum Teil niedergelegt in Patentschriften der J. R. GEIGY A.G.