

Mitteilungen aus der Chemischen Abteilung des Deutschen  
Hygienischen Institutes, Prag

## Zur Kenntnis des Carvacrols, III<sup>1)</sup>

Von **Hanns John** und **Paul Beetz**

(Eingegangen 2. Juli 1935)

In den vorhergehenden Veröffentlichungen wurde über Versuche berichtet, welche die Einwirkung von Acetylchlorid auf Carvacrol nach den Verfahren von R. Behn<sup>2)</sup> bzw. K. W. Rosenmund und W. Schnurr<sup>3)</sup> zum Gegenstand hatten. Bei diesen Experimenten wurde die Bildung zweier isomerer Phenolketone beobachtet, von denen das bei 127° schmelzende mit dem von K. W. Rosenmund und W. Schnurr<sup>4)</sup> bereits früher auf gleiche Weise hergestellten identisch war, während das andere sich von diesem durch Schmelzpunkt und Krystallform unterschied.

Daß das Handels-carvacrol merkliche Mengen Thymol enthält, war bekannt<sup>5)</sup>. Da aber weder in der Preisliste der chemischen Fabrik von E. Merck, Darmstadt, noch im Index 1929 des genannten Unternehmens betreffs Carvacrol eine diesbezügliche Angabe vorhanden ist, wurde von der Verwendung synthetisch gewonnenen Phenols zunächst abgesehen und bei den vorstehend erwähnten Untersuchungen E. Mercksches Carvacrol, das vorher getrocknet und destilliert worden war, benutzt.

Bei Fortsetzung der Arbeit wurde festgestellt, daß das Carvacrol von E. Merck ebenfalls Thymol enthält. Rückfrage

<sup>1)</sup> Vgl. die Mitteilungen I u. II, dies. Journ. [2] 137, 351—376 (1933).

<sup>2)</sup> D. R. P. 95 901 (1901); Chem. Zentralbl. 1898, I, 1223.

<sup>3)</sup> Ann. Chem. 460, 80 (1928).

<sup>4)</sup> A. a. O.

<sup>5)</sup> Vgl. u. a. F. W. Klingsted u. E. Sundström, dies. Journ. [2] 116, 308 (1927); Chem. Zentralbl. 1927, II, 1984.

bei der Firma bestätigte diese Beobachtung. Durch Misch-Schmelzpunktsbestimmungen mit aus Thymol hergestellten Keton und dem durch Behandlung von aus Carvon bereitetem Carvacrol mit Acetylchlorid sowie durch Darstellung geeignet erscheinender Derivate dieser Produkte konnte gezeigt werden, daß die früher p-Aceto-carvacrol genannte Verbindung vom Schmelzpt.  $127^{\circ}$  das schon von R. Behn<sup>1)</sup> erhaltene p-Aceto-thymol und die als o-Aceto-carvacrol bezeichnete — in einer Ausbeute von im Mittel 52% erlangte — Substanz das bisher noch nicht bekannte p-Aceto-carvacrol ist.

Demzufolge sind die in den ersten zwei Abhandlungen mitgeteilten Ketone anders zu benennen: Das in diesem Journal [2] 137, 353 (1933) beschriebene p-Aceto-carvacrol ist wie vorstehend bereits erörtert, p-Aceto-thymol. Das Acetylprodukt desselben ist 6-Acetyl-3-acetoxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol, die Mono-nitro-Verbindung 2-Nitro-6-acetyl-3-oxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol, die acetylierte Substanz 2-Nitro-6-acetyl-3-acetoxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol, der Methyläther 2-Nitro-6-acetyl-3-methoxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol, der Äthyläther 2-Nitro-6-acetyl-3-äthoxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol, der i-Amyläther 2-Nitro-6-acetyl-3-isoamyloxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol, der Benzyläther 2-Nitro-6-acetyl-3-benzyloxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol. Das Dinitroprodukt ist 2,5-Dinitro-6-acetyl-3-oxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol, das Amin und Acetamin 2-Amino-6-acetyl-3-oxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol und 2-Acetamino-6-acetyl-3-oxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol, der Äthyläther desamins und der des Acetamins 2-Amino-6-acetyl-3-äthoxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol und 2-Acetamino-6-acetyl-3-äthoxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol, das Nitroprodukt des Acetamins 5-Nitro-2-acetamino-6-acetyl-3-oxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol, das 3-Oxy-5-acetyl-2-äthoxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol ist 2-Oxy-6-acetyl-3-äthoxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol. — Das in diesem Journal [2] 137, 368 (1933) als o-Aceto-carvacrol erwähnte Keton ist p-Aceto-carvacrol, dessen Mononitroderivat 3-Nitro-5-acetyl-2-oxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol, die Acetylverbindung 3-Nitro-5-acetyl-2-acetoxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol, der Äthyläther 3-Nitro-5-acetyl-2-äthoxy-1-methyl-

<sup>1)</sup> A. a. O.

4-isopropyl-benzol. Die Dinitro-Verbindung ist 3,6-Dinitro-5-acetyl-2-oxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol, Amin und Acetamin 3-Amino-5-acetyl-2-oxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol und 3-Acetamino-5-acetyl-2-oxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol, das N,O-Diacetylprodukt 3-Acetamino-5-acetyl-2-acetoxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol, der Äthyläther des Acetamins ist 3-Acetamino-5-acetyl-2-äthoxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol.

Die nähere Erklärung der Tatsache, daß bei der Behandlung von Thymol enthaltendem Carvacrol bzw. von Gemischen dieser Phenole mit Acetylchlorid bei Gegenwart von Aluminiumchlorid und Phosphoroxychlorid die Entstehung des p-Aceto-thymols zurückgedrängt wird, ist gleichzeitig mit dem Bestreben, ein Verfahren zu finden, um aus mit Thymol verunreinigtem Carvacrol nur p-Aceto-carvacrol zu erlangen, Gegenstand einer Untersuchung, deren Ergebnisse demnächst bekannt gegeben werden. — Hierorts sei bemerkt, daß bereits K. W. Rosenmund und W. Schnurr<sup>1)</sup> beobachteten, daß u. a. Phosphorsäure die Bildung von Thymolacetat aus p-Aceto-thymol katalytisch begünstigt, und daß in Verfolg der diesbezüglichen eigenen Versuche festgestellt wurde, daß bei der Acetylierung von käuflichem Carvacrol die Ausbeute an p-Aceto-carvacrol dann steigt, wenn die Zugabe des Säurechlorides tropfenweise am Schlusse der einzelnen Operationen erfolgt.

In Ergänzung der schon mitgeteilten Derivate und zwecks eindeutiger Festlegung der Konstitution und Identität der in Frage stehenden auf verschiedene Weise erlangten Phenole erschien auch die Darstellung von Azoverbindungen derselben und Spaltung dieser zu den entsprechenden Aminen<sup>2)</sup> notwendig, über welche Versuche im nachfolgenden berichtet wird.

### Beschreibung der Versuche

#### 2-Oxy-1-methyl-4-isopropyl-benzol

150 g Kümmelöl (Schimmel & Co., „extrastark“ D. 0,963—0,966,  $\alpha_D$ : 57° 30'—60°) und 150 g frisch destillierte Ameisensäure (E. Merck, D. 1,22, Sdp. 101°) werden 8 Stunden im

<sup>1)</sup> Ann. chem. 460, 80 (1928).

<sup>2)</sup> H. John, dies. Journ. [2] 137, 359 (1933); dies. Journ. [2] 137, 373 (1933).

schwachen Sieden erhalten. Dann wird die Ameisensäure abdestilliert und die zurückbleibende Flüssigkeit fraktioniert. Der bei 236—238° übergehende Teil — Menge 111 g — wird in 445 ccm 2 n/1-Natronlauge gelöst, diese Lösung mit 1500 ccm Wasser verdünnt, ein wenig Tierkohle zugesetzt, filtriert, das hellbraune, blanke Filtrat mit 10-prozent. Schwefelsäure angesäuert, das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen, der Äther nach Trocknen mit Natriumsulfat entfernt, der Rückstand fraktioniert und das bei 237,5° Siedende, — Menge 75,4 g — gesondert aufgefangen und nochmals destilliert.

Das so gewonnene Phenol ist eine farblose ölige Flüssigkeit vom Sdp. 237,5°, die bei  $-15^{\circ}$  zu büschelförmig vereinigten Nadeln erstarrt und bei  $+1^{\circ}$  schmilzt.

0,1375 g Subst.: 0,4014 g CO<sub>2</sub>, 0,1170 H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O Ber. C 79,27 H 9,40 Gef. C 79,52 H 9,47

A. Klages<sup>1)</sup> gibt an: Sdp. 760 mm 239—240°, A. Müller<sup>2)</sup> Sdp. 234—235°.

#### Darstellung von 5-Acetyl-2-oxy-1-methyl-4-isopropylbenzol nach R. Behn<sup>3)</sup>

10 g wie vorstehend angegeben gewonnenes Carvacrol (Sdp. 237,5°), gelöst in 50 ccm sorgfältig getrocknetem, zweimal destilliertem Nitrobenzol (E. Merck) werden mit 7 g eben destilliertem Acetylchlorid (E. Merck, pro analysi) versetzt, hierauf unter Kühlung mit fließendem Wasser und Umschwenken innerhalb einer halben Stunde 30 g feinst gepulvertes Aluminiumchlorid (E. Merck, wasserfrei, pro synthese) in 12—15 Portionen zugefügt und dann der Kolben — weiter mit einem Chlorcalciumrohr verschlossen — 48 Stunden unter öfterem Umschütteln bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wird auf  $\frac{1}{2}$  kg aus destilliertem Wasser hergestelltes Eis gegossen, 40 ccm Salzsäure (D. 1,19) zugegeben,  $\frac{1}{2}$  Stunde auf dem Wasserbade erwärmt, abgekühlt, mit etwa 150 ccm Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung dreimal mit je 50 ccm 2 n/1-Natronlauge — bis zur Farblosigkeit derselben — extrahiert, die vereinigten alkalischen Auszüge nach Zusatz von ein wenig Tierkohle aufgeköcht, filtriert, das Filtrat in der Kälte mit 2 n/1-Salzsäure angesäuert, 12 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt, der schwach braun gefärbte, aus derben rhombischen Krystallen bestehende Niederschlag chlorfrei und neutral gewaschen und 24 Stunden im Vakuum über Schwefelsäure und festem Kali getrocknet. Menge: 6,6 g. Schmp. 98°. Umkrystallisation aus 15 ccm Benzol erhöhte den Schmelzpunkt auf 99°.

<sup>1)</sup> Ber. 32, 1517 (1899).

<sup>2)</sup> Dies. Journ. [2] 93, 19 (1916).

<sup>3)</sup> A. a. O.

Aus 20 ccm 60-prozent. Alkohol werden 4,9 g farbloser, derber bei 101° schmelzender Krystalle erhalten. Nochmalige Umkrystallisation aus 10 ccm Benzol-Benzin (1:1) oder aus 5 ccm Xylol ändert nicht den Schmelzpunkt.

0,1346 g Subst.: 0,3690 g CO<sub>2</sub>, 0,1018 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 74,95 H 8,39 Gef. C 74,77 H 8,46

Betreffs der physikalischen Eigenschaften und des chemischen Verhaltens dieses Ketons vgl. H. John, dies. Journ. [2] 137, 369 (1933).

#### 4'-Nitro-5-acetyl-2-oxy-6-methyl- 3-isopropyl-azobenzol

2,1 g p-Nitranilin, gelöst in 4,5 ccm Salzsäure (D. 1,19) und 4,5 ccm Wasser, werden bei 0° tropfenweise innerhalb von 15 Minuten mit 7,5 ccm n/10-Natriumnitrit unter lebhaftem Rühren versetzt, dann wird weitere 10 Minuten unter öfterem Umrühren in der Kältemischung stehen gelassen, 2,1 g Natriumacetat in 4,5 ccm Wasser zugefügt und die Flüssigkeit unter Rühren in eine Lösung von 2,9 g p-Acethymol (Schmp. 127°) in 30 ccm 2-prozent. Natronlauge gegossen. Das sich hierbei ausscheidende Produkt wird nach 1-stündigem Stehen chlorfrei gewaschen und getrocknet. Umkrystallisation der so erhaltenen 4,4 g vom Schmp. 180° aus 38 ccm Benzol liefert 3,3 g brauner bei 194—196° schmelzender Nadeln. Nachfolgende Umkrystallisation aus 55 ccm Amylalkohol erhöht den Schmelzpunkt auf 206°.

0,1639 g Subst.: 18,2 ccm N (20°, 748 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub> Ber. N 12,31 Gef. N 12,44

Die Substanz löst sich leicht in Aceton, Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Olivenöl und Vaseline, schwerer in Äther, Äthyl-, i-Propyl- und Amylalkohol, fast nicht in Petroläther und Benzin, nicht in Alkalien.

#### Reduktion des 4'-Nitro-5-acetyl-2-oxy-6-methyl- 3-isopropyl-azobenzols

1,2 g der oben erwähnten Azoverbindung (Schmp. 206°), aufgeschlämmt in 50 ccm Alkohol, werden unter Erwärmen auf dem Wasserbade mit 30 ccm 2 n/1-Natronlauge und einer Lösung von 11 g Natriumhydrosulfit in 55 ccm Wasser portionsweise innerhalb von 10 Minuten versetzt. Dann wird der Alkohol verdampft, die zurückbleibende Flüssigkeit filtriert, mit konz. Essigsäure schwach angesäuert, nach 24-stündigem Stehen im Kühlschrank der Niederschlag so lange mit Wasser

gewaschen, bis eine Probe des Waschwassers durch Natriumnitrit nicht mehr gelb gefärbt wird und 12 Stunden getrocknet. Umkrystallisation der auf diese Weise erhaltenen 0,5 g aus 10 ccm Benzin liefert 0,4 g farbloser Nadeln vom Schmelzpunkt 100°. Misch-Schmelzpunktsbestimmung mit dem früher hergestellten 2-Amino-6-acetyl-3-oxy-1-methyl-4-isopropylbenzol<sup>1)</sup> vom Schmp. 100° läßt keine Depression beobachten.

0,1848 g Subst.: 11,1 ccm N (18°, 748 mm).

$C_{12}H_{17}O_2N$  Ber. N 6,76 Gef. N 6,81

#### 4'-Nitro-5-acetyl-2-oxy-3-methyl-6-isopropyl-azobenzol

Aus 2,1 g p-Nitranilin und 2,9 g p-Acetocarvacrol (Schmelzpunkt 101°) wie früher: 4,1 g vom Schmp. 160°. Aus 26 ccm Benzol 2 g gelbbrauner, bei 194° schmelzender Nadeln. Nachfolgende Umkrystallisation aus 130 ccm Amylalkohol und aus 300 ccm i-Propylalkohol erhöhen nicht den Schmelzpunkt.

0,1372 g Subst.: 15,2 ccm N (19°, 745 mm).

$C_{18}H_{19}O_4N_3$  Ber. N 12,31 Gef. N 12,42

Das Produkt löst sich leicht in Aceton, Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Olivenöl und Vaseline, schwerer in Äther, Äthyl-, i-Propyl- und Amylalkohol, fast nicht in Petroläther und Benzin, nicht in Alkalien.

#### Reduktion des 4'-Nitro-5-acetyl-2-oxy-3-methyl-6-isopropyl-azobenzols

Aus 1 g obengenannter Azoverbindung (Schmp. 194°), wie beschrieben: 0,4 g vom Schmp. 113°. Umkrystallisation aus 9 ccm Benzin liefert 0,35 g farbloser Nadeln. Schmp. 117°. Misch-Schmelzpunktsbestimmung mit dem früher hergestellten 3-Amino-4-acetyl-2-oxy-1-methyl-4-isopropylbenzol<sup>2)</sup> vom Schmp. 117° läßt keine Depression beobachten.

0,1794 g Subst.: 10,8 ccm N (20°, 740 mm).

$C_{12}H_{17}O_2N$  Ber. N 6,76 Gef. N 6,67

<sup>1)</sup> H. John, dies. Journ. [2] 137, 359 (1933).

<sup>2)</sup> H. John, dies. Journ. [2] 137, 373 (1933).