

Über die Darstellung von Hydroxymethylverbindungen des Thymols

Von

F. Dallacker, B. Laurs und Maria Lipp

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
Aachen

(Eingegangen am 27. März 1961)

Der o- und p-Thymotinalkohol werden durch Reduktion der entsprechenden Methylester mit LiAlH_4 dargestellt. Durch Chloromethylierung des Thymolmethyläthers läßt sich nach Hydrolyse des Diacetats der Bis-hydroxymethyl-thymol-methyläther in guter Ausbeute gewinnen. Außerdem wird über die Reaktion des Thymohydrochinondimethyläthers mit Formaldehyd/Salzsäure berichtet.

Zu den in der Natur vorkommenden Phenolen gehört auch das im Thymianöl enthaltene Thymol, das formal das Dehydrierungsprodukt des Menthols darstellt. Thymol selbst und auch seine Derivate besitzen medizinisch wertvolle Eigenschaften, sie finden Verwendung als Rhinitica, Antiseptica, Antineuralgica, Sympathicolytica und schließlich auch als Antihistamine.

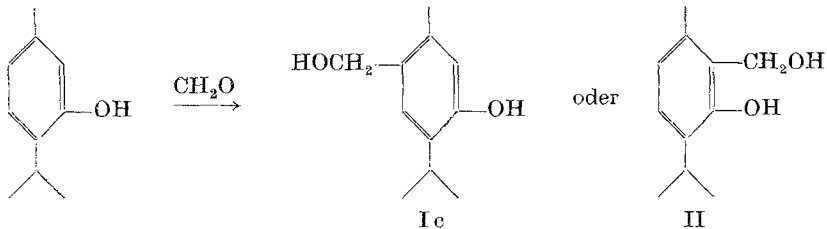
A. Hydroxylverbindungen des Thymols

Der sich vom Thymol ableitende 2-Methyl-5-isopropyl-4-hydroxybenzylalkohol, p-Thymotinalkohol (Ic), ist schon früh von *O. Manasse*¹ aus Thymol und Formaldehyd dargestellt worden. *Manasse* fand als Schmelzpunkt dieser Verbindung 120° . *W. Strubell*², der 1959 Thymol und Formaldehyd unter Bedingungen, wie sie von *Manasse* angegeben worden waren, kondensierte, isolierte eine Verbindung mit dem Schmelzpunkt 86° , der er die Struktur des 6-Methyl-3-isopropyl-2-hydroxybenzylalkohols, also des o-Thymotinalkohols (II), zuordnete.

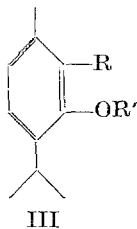
¹ *O. Manasse*, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 2409 (1894).

² *W. Strubell*, J. prakt. Chem. [4] **9**, 153 (1959).

Da bei derartigen Umsetzungen meist Gemische entstehen³, wobei das para-Isomere oft überwiegt, haben wir die Darstellung des o-Thymotinalkohols (II) auf andere Weise durchgeführt.



o-Thymotinsäure (III a) entsteht durch Kolbesche Synthese aus Thymol, Na und CO_2 ^{4,5}, die Behandlung ihres Ag-Salzes mit Methyljodid liefert den Methylester III b⁵, der sich bei der Vakuumdestillation teilweise zersetzt und unter Decarboxylierung wieder Thymol ergibt. Diese hohe Decarboxylierungstendenz kann als indirekter Beweis für die ortho-Stellung des Carboxyls zur Hydroxylgruppe angesehen werden. Die Behandlung des Methylesters III b mit LiAlH_4 führt zu einem Produkt, Schmp. 54° , das mit Eisen(III)-chlorid eine Blaufärbung zeigt und dessen IR-Spektrum die OH-Valenzschwingung aufweist. Diese Verbindung ist also der o-Thymotinalkohol (III c), der sich leicht ins Diacetat III d überführen läßt.



- III a: $\text{R} = \text{CO}_2\text{H}$, $\text{R}' = \text{H}$
- b: $\text{R} = \text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{H}$
- c: $\text{R} = \text{CH}_2\text{OH}$, $\text{R}' = \text{H}$
- d: $\text{R} = \text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, $\text{R}' = \text{COCH}_3$

Als Beweis für die Konstitution des von *Manasse* beschriebenen p-Thymotinalkohols (Ic) haben wir ursprünglich die Reduktion des p-Thymotinaldehydes vorgesehen. Dieser Aldehyd ist von *H. Kobek*⁶ durch Erhitzen von Thymol, CHCl_3 und wäßriger NaOH erstmals dargestellt worden. Die Reduktion mit Natriumamalgam ergibt jedoch einen unscharf schmelzenden Alkohol. Nach der *Gattermannschen* Aldehyd-

³ *H. Kämmerer*, *Angew. Chem.* **70**, 390 (1958).

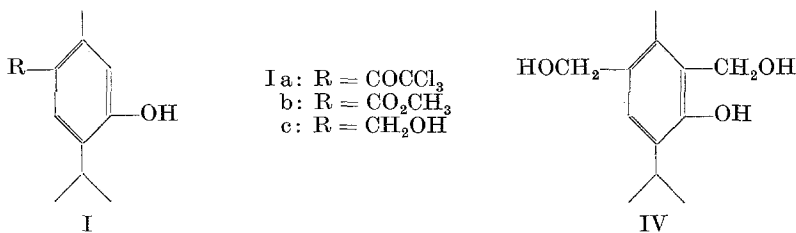
⁴ *H. Kolbe* und *E. Lautermann*, *Ann. Chem.* **115**, 205 (1860); *A. K. Richter*, *J. prakt. Chem.* [2] **27**, 503 (1883).

⁵ *R. Spallino* und *G. Provenzal*, *Gazz. chim. ital.* **39** II, 325 (1909); *Chem. Zbl.* **1910**, I, 274.

⁶ *H. Kobek*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **16**, 2096 (1884).

synthese (Thymol, HCN, AlCl_3 und HCl) ist die Ausbeute erheblich besser⁷. Dieses Verfahren änderten verschiedene Autoren ab, indem sie statt der freien Blausäure Zinkcyanid zur Synthese benutzten⁸. Leider konnte auch auf diesem Wege der p-Thymotinaldehyd nicht in reiner Form isoliert werden. Wir verzichteten daher auf die Reduktion dieses Reaktionsproduktes.

Die als Ausgangssubstanz auch in Betracht gezogene p-Thymotinsäure läßt sich ungleich schwerer gewinnen als ihr o-Isomeres. Geringe Ausbeuten, langwierige Operationen und weitere präparative Schwierigkeiten kennzeichnen die in der Literatur beschriebenen Darstellungsmethoden^{6,9}. Aus diesem Grunde wählten wir den p-Thymotinsäuremethylester (Ib)¹⁰, den wir aus Trichloracetothymol (Ia) darstellten, zur Ausgangssubstanz. Die Einwirkung von LiAlH_4 auf den Methylester Ib führte zu einem Produkt, dessen Schmelzpunkt bei 120° lag und das sich mit der von *Manasse* hergestellten Verbindung als identisch erwies.



Der von *Strubell*² dargestellte Alkohol, Schmp. 86° , dürfte also ein Gemisch von p- und o-isomeren Thymotinalkoholen sein. Ein weiteres Problem bedeutet die Darstellung des 2-Methyl-5-isopropyl-3-hydroxymethyl-4-hydroxy-benzylalkohols (IV). *Strubell*² stellt diese Verbindung aus Thymol durch Verdopplung der Konzentrationen an Alkali und Formaldehyd dar. Als Schmelzpunkt wird 119° angegeben. Dieser Schmelzpunkt würde also dem des p-Thymotinalkohols (Ic) entsprechen. Bei den von uns angestellten Versuchen, IV durch Arbeiten nach obiger Vorschrift² zu erhalten, isolierten wir stets einen gelblichen festen Stoff, der ohne Reinigung zwischen 95 und 120° sintert und schmilzt. Alle Versuche, durch Umkristallisieren ein einheitliches Produkt zu erhalten, blieben ohne Erfolg. Beim Erhitzen mit irgendeinem Lösungsmittel bil-

⁷ L. Gattermann und W. Berchelmann, ebda. **31**, 1767 (1898).

⁸ R. Adams und E. Montgomery, J. Amer. Chem. Soc. **46**, 1521 (1924); F. Bell und T. A. Henry, J. Chem. Soc. [London] **1928**, 2215.

⁹ W. R. Orndorff und R. T. K. Cornwell, J. Amer. Chem. Soc. **48**, 986 (1926); W. R. Orndorff und H. T. Lacey, ebda. **49**, 818 (1927); R. Royer, Bull. soc. chim. France **1953**, 412.

¹⁰ H. Houben und W. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 2462 (1930); **64**, 245 (1931).

den sich stets farblose, schnell härtende Harze. Phenolpolyalkohole sind zwar in der Literatur beschrieben, doch wurden auch bei Einhaltung der günstigsten Bedingungen nur schwer trennbare Gemische erhalten¹¹.

B. Derivate des Thymolmethyläthers

Da die direkte Synthese des Thymoldialkoholes IV nicht gelang, suchten wir, vom Thymolmethyläther Va ausgehend, nach einer neuen Synthesemöglichkeit. Der Thymolmethyläther kommt in der Natur in einer Reihe von ätherischen Ölen vor¹² und wird am besten durch Methylieren von Thymol mit Dimethylsulfat^{13,14} dargestellt. Eine Verätherung von Thymol mit Diazomethan erfolgt nicht. Durch Chlormethylierung von Thymolmethyläther bei Zimmertemp. erhielt *R. Quelet*¹⁵ das Chlormethylderivat Vb, das ins Acetat Vc und durch Hydrolyse in den 2-Methyl-5-isopropyl-4-methoxy-benzylalkohol (Vd) übergeführt werden kann. Durch Veränderung der Reaktionstemperatur und der Einwirkungszeit versuchten wir, eine zweite Chlormethylgruppe in das Molekül von Vb einzuführen. Die besten Ergebnisse lieferte 20stdg. Erhitzen einer Mischung von Paraformaldehyd, Thymolmethyläther und konz. Salzsäure unter stetem Durchleiten von HCl bei 80°. Die Isolierung des Dichlormethylproduktes Ve erwies sich als schwierig, trotz Destillation im inerten Gasstrom oder im Hochvakuum wurden nur 16% der Dichlormethyl- neben viel Monochlormethyl- Verbindung gewonnen. Auch bei Verwendung des Monochlormethylderivates Vb zur Einführung der zweiten Chlormethylgruppe wurde keine Verbesserung der Ausbeute an Ve beobachtet. Aus dem 6-Methyl-3-isopropyl-2-methoxy-5-chlormethyl-benzylchlorid (Ve) erhielten wir glatt durch Behandlung mit Eisessig/Kaliumacetat das gut kristallisierende Diacetat Vf. Das aus der Reduktion des Diacetates Vf mit LiAlH₄ entstehende Diol Vg läßt sich gut umkristallisieren und polymerisiert sich nicht beim Erhitzen über den Schmelzpunkt. Unsere Versuche, durch Ätherspaltung des Thymolmethylätherdialkohols Vg den Thymoldialkohol V zu erhalten, schlugen sowohl bei Verwendung von Pyridin-Hydrochlorid nach *V. Prey*¹⁶ und *R. L. Burwell*¹⁷ als auch

¹¹ *A. A. Vanscheidt* und *A. A. Vasiliev*, Chem. Abstr. **46**, 6875 (1946); *M. Koebner*, Brit. Plastics **14**, 95 (1942), Chem. Abstr. **37**, 1804 (1943); *F. S. Granger*, Ind. Engng. Chem. **24**, 442 (1932), Chem. Abstr. **26**, 2723 (1932); *A. Van Scheidt*, Org. Chem. Ind. U.d.S.S.R. **3**, 385 (1937), Chem. Abstr. **34**, 3396 (1940); *R. W. Martin*, Chemistry of Phenolic Resins, New York **1956**, S. 25.

¹² *E. Guenther*, The Essential Oils, Vol. III, New York 1949, S. 547.

¹³ *M. Gina*, Gazz. chim. ital. **49** II, 165 (1919).

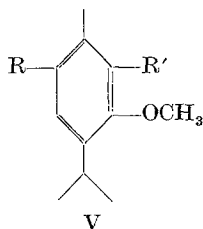
¹⁴ *R. Royer*, Bull. soc. chim. France **1956**, 304.

¹⁵ *R. Quelet, J. Allard, J. Ducasse* und *Y. Germain*, Bull. soc. chim. France [5] **4**, 1092 (1937).

¹⁶ *V. Prey*, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1219 (1941); **75**, 445 (1942).

¹⁷ *R. L. Burwell*, Chem. Rev. **54**, 615 (1954).

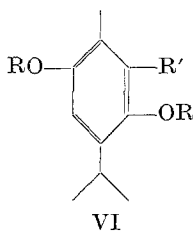
mit N-Methylmorpholin-Hydrochlorid fehl. Zum gleichen Ergebnis führten Ätherspaltungsversuche des Bis-chlormethylderivates Ve. Weiterhin blieben auch Versuche, das o-Thymotinalkoholdiacetat (III d) zu chlormethylieren, um aus dem Chlormethylierungsprodukt eventuell durch Reduktion mit LiAlH_4 den Thymoldialkohol (IV) zu erhalten, ohne Erfolg.



- V a: R, R' = H
 b: R = CH_2Cl , R' = H
 c: R = $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, R' = H
 d: R = CH_2OH , R' = H
 e: R, R' = CH_2Cl
 f: R, R' = $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
 g: R, R' = CH_2OH

C. Abkömmlinge des Thymohydrochinondimethyläthers

Auch der Thymohydrochinon-dimethyläther kann aus den ätherischen Ölen verschiedener Pflanzen gewonnen werden¹⁸. Erhitzt man Thymohydrochinon mit Natriummethylat und Methyljodid^{18a} oder besser noch mit Alkali und Dimethylsulfat^{19,20}, so bildet sich der Dimethyläther in guter Ausbeute. Da das Hydrochinon VI a meist aus Thymochinon dargestellt wird, ist die Synthese vorzuziehen²¹, nach der das Thymochinon mit amalgamiertem Aluminium²² reduziert und in gleicher Lösung mit Dimethylsulfat veräthert wird.



- VI a: R, R' = H
 b: R = CH_3 , R' = H
 c: R = CH_3 , R' = CH_2Cl
 d: R = CH_3 , R' = $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
 e: R = CH_3 , R' = CH_2OH

Über die Chlormethylierung ähnlicher Äther wurde nur wenig berichtet²³. Die Reaktion verläuft unter Verwendung von konz. Salzsäure und Formaldehyd unter Einleiten von HCl in befriedigender Ausbeute. Das

¹⁸ a) O. Sigel, Ann. Chem. **170**, 345 (1873); b) A. Reyhler, Bull. soc. chim. France **7**, 35 (1892); c) J. Kondakov, J. prakt. Chem. [2] **79**, 505 (1909); d) F. W. Semmler, Ber. deutsch. chem. Ges. **41**, 509 (1908).

¹⁹ R. Royer, A. Chentín, C. Routier und R. Rips, Bull. soc. chim. France **1956**, 1297.

²⁰ R. Royer, P. Demersleman, A. Chentín, E. Allegrini und R. M. Chelet, obda. **1957**, 1379.

²¹ G. B. Marini-Bettolo und F. Trecco, Gazz. chim. ital. **73**, 300 (1943).

²² H. Wislicenus und L. Kaufmann, Ber. deutsch. chem. Ges. **28**, 1325 (1895).

²³ L. J. Smith und J. W. Opie, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 937 (1941).

Benzylchlorid läßt sich nur unter Zersetzung im Vakuum destillieren und trübt sich bei längerem Stehen unter HCl-Abspaltung. Das Acetat VI d sowie der aus diesem durch Einwirkung von LiAlH_4 erhaltene Benzylalkohol VI e konnten nur als zähflüssige nicht kristallisierende Öle isoliert werden. Destillationsversuche führten beim Erhitzen auf ca. 80° zu spontaner Polymerisation.

Experimenteller Teil

Die Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert. Die Löslichkeitsangaben beziehen sich auf 20° . Die Konstitutionen der hier aufgeführten Substanzen wurden durch IR-Aufnahmen geprüft und bestätigt.

2-Methyl-5-isopropyl-4-hydroxy-benzylalkohol (I c): Darstellung analog III c aus 8,1 g p-Thymotinsäuremethylester¹⁴, der, 2mal aus Methanol und einmal aus Benzin (Sdp. $80\text{--}110^\circ$) umkristallisiert, einen Schmp. von $105\text{--}106^\circ$ (im Gegensatz zu $97,5^\circ$ in der Literatur) aufwies, und 1,2 g LiAlH_4 .

Nach 3maligem Umkristallisieren aus Benzin (Sdp. $80\text{--}110^\circ$)/Benzol (10:1) wurden farblose Kristalle vom Schmp. $119\text{--}120^\circ$ in 61proz. Ausb. erhalten, die mit dem nach O. Manasse¹ dargestellten Produkt keine Schmelzpunktsdepression verursachten.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Ber. C 73,30, H 8,95. Gef. C 73,29, H 8,98.

6-Methyl-3-isopropyl-2-hydroxy-benzylalkohol (III c): Zu 250 ccm absol. Äther und 3,3 g LiAlH_4 , die sich in einem 500-ccm-Dreihalskolben, versehen mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler, befinden, tropft man unter Feuchtigkeitsausschluß 30 g o-Thymotinsäuremethylester⁵, gelöst in 100 ccm Äther, erhitzt das Reaktionsgemisch nach der letzten Zugabe noch 6—8 Stdn. unter Rückfluß, zerstört nach 10stdg. Stehen bei Raumtemp. den Überschuß an LiAlH_4 durch vorsichtige Zugabe von Essigester und gießt anschließend den Kolbeninhalt in mit H_2SO_4 angesäuertes Eiswasser. Man trennt die äther. Schicht im Scheidetrichter, extrahiert die wäßrige Phase mehrmals mit Äther, vereinigt die äther. Extrakte, wäscht mit wenig Wasser neutral, trocknet über Na_2SO_4 und destilliert den Äther ab. Nach 3maligem Umkristallisieren des Rückstandes aus Benzin (Sdp. $80\text{--}110^\circ$) erhält man in 83proz. Ausb. farblose Nadeln vom Schmp. $53\text{--}54^\circ$, die gut löslich sind in Benzol, Alkohol, Aceton, Äther, wenig löslich in Benzin und unlöslich in Wasser. Mit FeCl_3 erzeugen sie in methanol. Lösung intensive Blaufärbung.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Ber. C 73,30, H 8,95. Gef. C 73,26, H 9,06.

Diacetat III d: Ein Gemisch von 4,5 g Alkohol III c, 5 g Kaliumacetat und 55 g Acetanhydrid wird 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt; nach dem Erkalten wird der Kolbeninhalt in 200 ccm Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Man wäscht den Extrakt mit einer NaHCO_3 -Lösung und mit NaCl-gesättigtem Wasser neutral, trocknet über Na_2SO_4 und destilliert den Äther ab. Farbloses Öl vom Sdp.₃ $135\text{--}137^\circ$, $n_D^{20} = 1,4997$, kann in 97proz. Ausb. erhalten werden.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Ber. C 68,16, H 7,63. Gef. C 68,40, H 7,72.

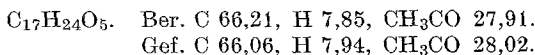
2-Methyl-5-isopropyl-3-chlormethyl-4-methoxy-benzylchlorid (Ve): In ein Gemisch von 30 g Thymolmethyläther^{12, 13} 30 g Paraformaldehyd und 135 ccm konz. HCl, das sich in einem Dreihalskolben, versehen mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Gaseinleitungsrohr, befindet und auf 80° erhitzt wird, leitet man 25 Stdn. einen HCl-Gasstrom ein, extrahiert mit Benzol, behandelt den benzol. Extrakt zunächst mit konz. HCl, neutralisiert anschließend durch Schütteln mit einer gesätt. NaHCO₃-Lösung und mit Wasser und trocknet mit Na₂SO₄. Nach Abdestillieren des Benzols wird der ölige Rückstand im Vak. durch Destillation gereinigt, wobei man trockenes NH₃-Gas durch die Destillationskapillare leitet.

Farbloses dickflüssiges Öl vom Sdp.₃ 143—146°, $n_D^{20} = 1,5444$, wird in 16proz. Ausbeute isoliert. Das Öl ist mischbar mit Äther, Benzol, Alkohol, Aceton, Cyclohexan und Benzin und erstarrt nach mehrtäg. Stehen bei Raumtemp. Beim Umkristallisieren scheiden sich stets nur Öle ab, die auch nach Wochen nicht erstarren. Nach 3maligem Abpressen auf Tonplatten Schmp. 48—49°.

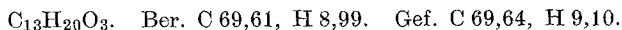


Gleichzeitig erhielten wir bei der Vakuumdestillation bis zu 60 % d. Th. an *Monochlormethylderivat* Vb.

Diacetat Vf: Man erhitzt ein Gemisch von 17,5 g Ve, 200 ccm Eisessig und 13 g Kaliumacetat 5 Stdn. zum Sieden, destilliert im Vak. die Essigsäure ab und extrahiert mehrmals in der Siedehitze mit Benzin (Sdp. 80 bis 110°). Durch 2maliges Umkristallisieren aus Benzin (Sdp. 80—110°) gewinnt man farblose Nadeln vom Schmp. 80,5—81°, die gut löslich in Benzol und Aceton und wasserunlöslich sind, in 68proz. Ausb.



2-Methyl-5-isopropyl-3-hydroxymethyl-4-methoxy-benzylalkohol (Vg): Darstellung analog III c aus 12 g Diacetat Vf und 2,5 g LiAlH₄. Durch 3maliges Umkristallisieren aus Methanol erhielten wir lange farblose Nadeln vom Schmp. 146°, die gut löslich sind in Aceton und Alkohol, wenig löslich in Benzin, Benzol und Äther und unlöslich in Wasser; Rohausb. 98 % d. Th.



2-Methyl-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-benzylchlorid (VI c): In einer Apparatur (wie bei Ve beschrieben) leitet man in ein Gemisch von 14 g Thymhydrochinondimethyläther, 50 ccm ca. 40proz. Formaldehydlösung und 60 ccm konz. HCl einen kräftigen HCl-Gasstrom ein, wobei Erwärmung auftritt. Läßt die Erwärmung nach, hält man die Temp. von 50—60° im Kolbeninnern durch Erwärmen im Wasserbad 3 Stdn. bei, extrahiert nach dem Erkalten mit Benzol, wäscht die benzol. Extrakte mit NaHCO₃-Lösung und mit Wasser neutral, trocknet über Na₂SO₄ und reinigt den öligen Rückstand durch Vakuumdestillation. Eine schwach gelb gefärbte Flüssigkeit vom Sdp.₅ 135—137°, $n_D^{20} = 1,5275$, die beim längeren Stehen sich trübt und HCl-Gas abspaltet, wird in 61proz. Ausb. isoliert.



Acetat (VI d): Darstellung analog V f aus VI c, Eisessig und Kaliumacetat. Bei Verwendung des gesamten Chlormethylderivates VI c werden

9,9 g Rohacetat erhalten. Farblose Flüssigkeit vom Sdp._{3,5} 149—152°, $n_D^{20} = 1,5077$, die sofort weiterverarbeitet wurde.

2-Methyl-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-benzylalkohol (VI e): Bildung wie bei III c beschrieben aus 9,9 g Rohacetat VI d und 1,1 g LiAlH₄. Als Reaktionsprodukt wird ein farbloses, zähflüssiges nicht kristallisierendes Öl, das sich beim Erwärmen spontan polymerisiert, in 98% Ausb. erhalten. $n_D^{20} = 1,5224$ (Rohprodukt). Es lieferte weder ein kristallines p-Nitrobenzoat noch ein festes 3,5-Dinitrobenzoat.