

207. Alex. McKenzie und Ethel Margaret Luis: Isomere, optisch inaktive Mandelsäure-menthylester. Eine neue Art von Racemie.

[Aus d. Chem. Laborat. d. University College, Dundee, St. Andrews Universität.]
(Eingegangen am 4. April 1936.)

Ladenburg war es zuerst, der den Begriff der „partiellen Racemie“ aufstellte und ihn auf Fälle anwandte, in denen z. B. eine Base, wie β -Pipecolin, sich mit (+)-Weinsäure oder eine Säure, wie Traubensäure, sich mit Strychnin verbindet¹⁾. Ein Ester dieser Art²⁾ ist der *racem.* Mandelsäure-(—)-menthylester (I), Schmp. 85—86°, der entweder durch direkte Esterifizierung von *racem.* Mandelsäure mit (—)-Menthol in Gegenwart von Chlorwasserstoff, oder durch Lösen gleicher Teile von (—)-Mandelsäure-(—)-menthylester (II), Schmp. 81—82°, und (+)-Mandelsäure-(—)-menthylester (III), Schmp. 99—100°, in Alkohol mit nachfolgendem Abdunsten des Lösungsmittels dargestellt werden kann. Dieser partiell racemische Ester ist eine einheitliche Verbindung, kein Gemisch; er kann unverändert umkrystallisiert werden und ist daher durch Krystallisation nicht in die Diastereoisomeren II und III zerlegbar, aus welchen er durch Mischung gleicher Teile dargestellt werden kann. Selbst bei 15° ist er noch in festem Zustand stabil³⁾. Es soll jedoch bemerkt werden, daß die Annahme, der Ester sei auch in Lösung als partiell racemische Verbindung vorhanden, keine Wahrscheinlichkeit für sich hat, obwohl er nach dem Ergebnis der Molekulargewichts-Bestimmung nicht assoziiert ist; im Gegenteil, in alkoholischer Lösung beispielsweise verhält er sich wie ein Gemisch gleicher Teile von II und III, und diese Isomeren werden mit verschiedener Geschwindigkeit verseift (Marckwald und McKenzie). Es war eines der Ziele dieser Arbeit, nach Anhaltspunkten zu suchen, ob der Ester in Lösung als partiell racemischer Ester vorliege.

In ausgeprägtem Gegensatz zum Verhalten von I steht dasjenige der nahe verwandten (—)-Menthylester der optisch inaktiven Phenyl-chlor-essigsäure, der Phenyl-brom-essigsäure und der α -Naphthyl-glykolsäure. Bei jedem dieser Ester erfolgt bei der Krystallisation die Trennung in Diastereoisomere⁴⁾.

Vor kurzem sind 3 weitere Mandelsäure-menthylester beschrieben worden⁵⁾. 1) (—)-Mandelsäure-(+)-menthylester (IV), Schmp. 98—99°, erhalten durch Esterifizierung von (—)-Mandelsäure mit *d, l*-Menthol und Umkrystallisieren des Reaktionsproduktes. Es zeigte sich, daß (—)-Mandelsäure-*d, l*-menthylester nicht partiell racemisch ist, sondern sich in seine Diastereoisomeren II und IV verwandelt, von denen das letztere schwerer löslich ist und in optisch reiner Form isoliert werden kann. Dies ist zugleich ein Weg, (+)-Menthol zu erhalten. 2) (—)-Mandelsäure-*d, l*-menthylester (V), Schmp. 76—77°, dargestellt durch Lösen gleicher Teile von II und IV in Aceton und Entfernen des Lösungsmittels. 3) *racem.* Mandelsäure-*racem.*-menthylester (VI), Schmp. 80—81°, dargestellt durch Lösen gleicher Teile von III und IV in Alkohol und Entfernen des Lösungsmittels.

1) B. 27, 75 [1894]; 31, 524, 937, 1969 [1898]; 32, 50 [1899]; 36, 1649 [1903]. A. 364, 227 [1909]. 2) McKenzie, Journ. chem. Soc. London 85, 378, 1249 [1904].

3) Findlay u. Hickmans, Journ. chem. Soc. London 95, 1386 [1909].

4) McKenzie u. Smith, Journ. chem. Soc. London 123, 1962 [1923]; 125, 1582 [1924]; McKenzie u. Gow, Journ. chem. Soc. London 1933, 32.

5) McKenzie u. Luis, Journ. chem. Soc. London 1934, 715.

Das Hauptziel der vorliegenden Untersuchung war die Klärung der Frage, ob es möglich sei, einen dem Ester VI isomeren, optisch inaktiven Mandelsäure-menthylester zu erhalten. Zu diesem Zweck wurden die folgenden Ester dargestellt: 1) (+)-Mandelsäure-(+)-menthylester (VII), Schmp. 81—82°, durch Esterifizierung von (+)-Mandelsäure mit (+)-Menthol. 2) (+)-Mandelsäure-*d,l*-menthylester (VIII), aus gleichen Teilen von III und VII; er schmilzt bei 76—77° und ist nicht partiell racemisch, da er bei der Krystallisation, ähnlich wie der Ester V, in die Diastereoisomeren zerlegt wird. 3) *racem.* Mandelsäure-(+)-menthylester (IX), Schmp. 85—86°, aus *racem.* Mandelsäure und (+)-Menthol oder auch aus gleichen Teilen von IV und VII. 4) Gleiche Teile von II und VII in Aceton gaben einen Ester vom Schmp. 103—104°. Um ihn von VI zu unterscheiden, bezeichnen wir ihn als *racem.* Mandelsäure-*d,l*-menthylester (X); selbstverständlich ist dies nur eine vorläufige Nomenklatur, da eine exakte Benennung zurzeit weder für diesen Ester noch für VI möglich ist.

X konnte auch durch Esterifizieren von *racem.* Mandelsäure mit *d,l*-Menthol und Umkrystallisieren des Reaktionsprodukts aus verd. Alkohol dargestellt werden, oder auch durch Krystallisieren gleicher Teile von I und IX. Auf jedem dieser beiden Wege entsteht offenbar ein Gemisch von VI und X in ungleicher Menge und verschiedener Löslichkeit.

Nun wurde eine Mischung gleicher Teile von V und VIII in Äthylalkohol gelöst und das Lösungsmittel vertrieben. Wiederum verblieb ein Gemisch von VI und X, aus dem aber dieses Mal die Ester durch fraktionierte Krystallisation isoliert werden konnten. Die beiden optisch inaktiven Mandelsäure-menthylester sind monomolekular und schmelzen bei 80—81° und bei 103—104°. Ihr Aussehen ist verschieden; der eine (VI) krystallisiert in rechtwinkligen Prismen, der andere (X) in seidenglänzenden Nadeln. Beide können umkrystallisiert und unverändert wiedergewonnen werden. Sie sind mit Sicherheit keine dimorphen Formen derselben Verbindung. Durch Erhitzen über die Schmelzpunkte konnten sie nicht ineinander umgewandelt werden; die Zugabe eines Impfkristalls des einen von ihnen zur übersättigten Lösung des anderen verursachte keineswegs das Ausfallen des zugefügten Isomeren, wie es z. B. beim Diphenylessigsäure-diäthylamid der Fall ist⁶⁾. Damit sind jetzt 10 verschiedene isomere Mandelsäure-menthylester bekannt; ihre Beziehungen macht die nachfolgende Zusammenstellung deutlich:

Mandelsäure-menthylester			Mandelsäure-menthylester				
—	—	(II)	} → <i>racem.</i>	—	(I)	} → Gemisch von (VI) und (X)	
+	—	(III)		+	(IX)		
—	+	(IV)	} → <i>racem.</i>				
—	+	(VII)					
—	—	(II)	} → —	<i>dl</i>	(V)	} → Gemisch von (VI) und (X)	
—	+	(IV)		<i>dl</i>	(VIII)		
+	—	(III)	} → +	+		} → (VI)	
+	+	(VII)		+			
				—	(III)		} → (X)
				—	(IV)		
			—	(II)			
			+	(VII)			

⁶⁾ McKenzie u. Duff, B. 60, 1335 [1927].

Ein Gemisch der optisch inaktiven Mandelsäure-ester entsteht sowohl durch Mischen der Lösungen von I und IX als auch von V und VIII. Daraus folgt, daß jede dieser Mischungen in Lösung die 4 Ester II, III, IV und VII enthält; scheiden sich aus dieser Lösung Krystalle ab, so bestehen sie aus ungleichen Teilen von VI und X. *Racem.* Mandelsäure-(--)-menthylester wird daher in Lösung in seine Diastereoisomeren aufgespalten. Es ist bemerkenswert, daß sich dieser Schluß, der bereits von dem einen von uns vor Jahren aus dem Verhalten bei der fraktionierten Verseifung gezogen worden ist, auf andere Weise durch die Versuche, über die in dieser Mitteilung berichtet wird, bestätigt hat. Daß auch in Lösung partiell racemischer Ester vorhanden sein könnte, war nicht wahrscheinlich.

Von wesentlichem Interesse ist es jedoch, daß die Ester aus gleichen Teilen (+)-Mandelsäure-(--)-menthylester und (–)-Mandelsäure-(+)-menthylester einerseits, und aus gleichen Teilen (+)-Mandelsäure-(+)-menthylester und (–)-Mandelsäure-(–)-menthylester andererseits, verschieden sind.

Durch das Vorkommen dieser optisch inaktiven Mandelsäure-menthylester haben wir eine neue Art der Racemie kennen gelernt.

Bei der fraktionierten Esterifizierung von *d,l*-Menthol mit (–)-Mandelsäure nach der Methode von Marckwald und Mc Kenzie ergab sich, daß der noch nicht esterifizierte Teil des Alkohols linksdrehend war. Daraus ersieht man, daß (–)-Mandelsäure-(+)-menthylester rascher gebildet wird als (–)-Mandelsäure-(–)-menthylester.

Beschreibung der Versuche.

Das verwendete (+)-Menthol erhielten wir z. Tl. von Hrn. Prof. John Read (dem wir dafür bestens danken) und z. Tl. durch Spaltung von *d,l*-Menthol mit (–)-Mandelsäure⁷⁾. (–)-Menthol und *d,l*-Menthol lieferten Messrs. Howards & Sons Ltd. Die (–)-Mandelsäure erhielten wir aus Amygdalin und die (+)-Mandelsäure aus der *racem.* Säure mit Hilfe von Cinchonin.

(+)-Mandelsäure-(+)-menthylester.

Eine Mischung von 1.7 g (+)-Mandelsäure und 5 g (–)-Menthol wurde in Gegenwart von Chlorwasserstoff 12 Stdn. auf dem Dampfbade erhitzt. Die ätherische Lösung des Gemisches wurde mit verd. Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, der Äther abgedampft und das (+)-Menthol aus dem Rückstand durch Wasserdampf-Destillation entfernt. Der rohe Ester wurde darauf aus verd. Alkohol unkrystallisiert. (+)-Mandelsäure-(+)-menthylester schied sich in langen, glasglänzenden Prismen vom Schmp. 81–82° ab.

3.977 mg Subst.: 10.880 mg CO₂, 3.265 mg H₂O.

C₁₈H₂₆O₃. Ber. C 74.4, H 9.0. Gef. C 74.6, H 9.2.

Drehung in Äthylalkohol (*l* = 1, *c* = 3.853):

α_D^{15} : +5.32°, $[\alpha]_D^{15}$: +138.1°; α_{5461}^{15} : +6.35°, $[\alpha]_{5461}^{15}$: +164.8°.

Mc Kenzie⁸⁾ gibt für den antimeren Ester den Schmp. 81–82° an, $[\alpha]_D^{17}$: –138.6° (*c* = 4.3732), während Roger⁹⁾ in demselben Lösungsmittel $[\alpha]_D^{20}$: –138.3° und $[\alpha]_{5461}^{20}$: –165.5° (*c* = 3.863) findet.

⁷⁾ Mc Kenzie u. Luis, l. c.

⁸⁾ Journ. chem. Soc. London **85**, 1249 [1904].

⁹⁾ Journ. chem. Soc. London **1932**, 2178.

racem. Mandelsäure-(+)-menthylester.

Aus 1.5 g *racem.* Mandelsäure und 4.5 g (+)-Menthol wie oben dargestellt. *racem.* Mandelsäure-(+)-menthylester schied sich aus verd. Äthylalkohol in Nadeln vom Schmp. 85—86° ab.

38.7 mg Sbst.: 105.2 mg CO₂, 31.3 mg H₂O.

C₁₈H₂₆O₂. Ber. C 74.4, H 9.0. Gef. C 74.1, H 9.0.

Drehung in Äthylalkohol (*l* = 1, *c* = 3.868): α_D^{15} : +2.83°, $[\alpha]_D^{15}$: +73.2°.

Eine Probe von *racem.* Mandelsäure-(—)-menthylester, der nach Mc Kenzie¹⁰⁾ dargestellt war, schmolz bei 85—86°; ihre Drehung in Äthylalkohol (*l* = 1, *c* = 3.868) betrug: α_D^{15} : -2.83°, $[\alpha]_D^{15}$: -73.2°.

Ein Gemisch von 0.1865 g (+)-Mandelsäure-(+)-menthylester, Schmp. 81—82°, und 0.1865 g (—)-Mandelsäure-(+)-menthylester, Schmp. 98—99°, wurde in Aceton gelöst und das Lösungsmittel bei gewöhnlicher Temperatur abgedunstet. Der verbleibende Rückstand schmolz nach dem Trocknen unter vermindertem Druck bei 85—86° und drehte in Äthylalkohol (*l* = 1, *c* = 3.73): α_D^{16} : +2.71°, $[\alpha]_D^{16}$: +72.7°.

Mit einer durch direkte Esterifizierung wie oben dargestellten Probe von *racem.* Mandelsäure-(+)-menthylester gab er keine Schmelzpunkts-Depression.

(+) -Mandelsäure-*d,l*-menthylester.

Ein Gemisch von 0.302 g (+)-Mandelsäure-(+)-menthylester, Schmp. 81—82°, und 0.302 g (+)-Mandelsäure-(—)-menthylester, Schmp. 98—99°, wurde in Aceton gelöst und das Lösungsmittel bei gewöhnlicher Temperatur vertrieben. Nach dem Trocknen unter vermindertem Druck schmolz der Ester bei 76—77°.

0.520 mg Sbst. in 3.900 mg Campher: Δ = 20.4°.

C₁₈H₂₆O₂. Mol.-Gew. Ber. 290, gef. 261.

Drehung in Äthylalkohol (*l* = 1, *c* = 4.629): α_D^{16} : +2.98°, $[\alpha]_D^{16}$: +64.4°. Dieser Wert stimmt mit dem aus den Drehungen +138.6° und -9.6° der diastereoisomeren Ester berechneten Wert +64.5° überein. Der von Mc Kenzie und Luis (l. c.) beschriebene (—)-Mandelsäure-*d,l*-menthylester schmolz bei 76—77°, seine Drehung betrug $[\alpha]_D^{20}$: -64.4° (*c* = 4.646).

Der rechtsdrehende Ester vom Schmp. 76—77° wurde zuerst aus verd. Alkohol und dann aus Petroläther (Sdp. 40—60°) umkristallisiert. Die Drehung der abgeschiedenen Krystalle in Äthylalkohol betrug $[\alpha]_D$: +41°, diejenige des Rückstandes aus der Mutterlauge $[\alpha]_D$: +73°. Unter diesen Bedingungen hatte also eine Spaltung des (+)-Mandelsäure-*d,l*-menthyl-esters stattgefunden.

racem. Mandelsäure-*d,l*-menthylester.

1) Ein Gemisch von 0.3032 g (+)-Mandelsäure-(+)-menthylester, Schmp. 81—82°, und 0.3032 g (—)-Mandelsäure-(—)-menthylester, Schmp. 81—82°, wurde in Aceton gelöst und das Lösungsmittel bei gewöhnlicher Temperatur abgedunstet. Der Rückstand war optisch inaktiv. *racem.* Mandelsäure-*d,l*-menthylester krystallisierte aus verd. Äthylalkohol in seiden-

¹⁰⁾ Journ. chem. Soc. London 85, 378 [1904].

glänzenden Nadeln. Sein Schmp. 103—104° änderte sich nach weiterem Umkrystallisieren nicht mehr.

41.3 mg Sbst.: 112.5 mg CO₂, 33.7 mg H₂O. — 0.579 mg Sbst. in 6.227 mg Campher: Δ = 13.6°.

C₁₈H₂₆O₃. Ber. C 74.4, H 9.0, Mol.-Gew. 290.
Gef. „ 74.3, „ 9.1, „ 273.

2) Derselbe Ester wurde auch durch direkte Esterifizierung von 26 g *racem.* Mandelsäure mit 80 g *d,l*-Menthol in Gegenwart von Chlorwasserstoff gewonnen. Der rohe Ester, der sich aus verd. Äthylalkohol als allmählich fest werdendes Öl abschied, schmolz unscharf und war offensichtlich ein Gemisch. Nach 4 Umkrystallisationen erhielten wir 3 g eines in Nadeln krystallisierenden, einheitlichen Produktes vom Schmp. 103—104°, das, mit dem eben beschriebenen Ester gemischt, keine Schmelzpunkts-Erniedrigung gab. Eine starke Erniedrigung wurde dagegen mit dem *racem.* Mandelsäure-*racem.*-menthylester, Schmp. 80—81°, erhalten, der von Mc Kenzie und Luis (l. c.) beschrieben wurde.

3) Ein Gemisch von 0.3136 g *racem.* Mandelsäure-(+)-menthylester, vom Schmp. 85—86°, und 0.3136 g *racem.* Mandelsäure-(—)-menthylester, Schmp. 85—86°, wurde in Aceton gelöst. Nach der Entfernung des Lösungsmittels verblieb eine optisch inaktive, unscharf bei 68—88° schmelzende Substanz. Durch 4-malige Krystallisation aus verd. Alkohol erhielten wir *racem.* Mandelsäure-*d,l*-menthylester vom Schmp. 103° bis 104°.

Gemisch von (+)-Mandelsäure-*d,l*-menthylester und (—)-Mandelsäure-*d,l*-menthylester.

Eine Mischung von 0.1294 g (+)-Mandelsäure-*d,l*-menthylester, Schmp. 76—77°, und 0.1294 g (—)-Mandelsäure-*d,l*-menthylester, Schmp. 76—77° (Mc Kenzie und Luis, l. c.), wurde in 10 ccm Äthylalkohol gelöst. Die optisch inaktive Lösung wurde zur Trockne verdunstet; der nach dem Trocknen unter vermindertem Druck verbleibende Rückstand schmolz unscharf bei 64—89°. Hieraus konnten beide optisch inaktiven Mandelsäurementhylester isoliert werden. Nach 4-maligem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol erhielt man den Ester vom Schmp. 103—104°. Die vereinigten Mutterlaugen von den ersten beiden Krystallisationen lieferten nach 3-maligem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol den Ester vom Schmp. 80—81°.

Bei 20 Min.-langem Erhitzen auf 110° erfolgte keine Umwandlung von *racem.* Mandelsäure-*d,l*-menthylester in *racem.* Mandelsäure-*racem.*-menthylester oder umgekehrt.

Folgende Angaben mögen die bereits angeführten Mol.-Gew.-Bestimmungen ergänzen:

Ester	Schmp.	Sbst. mg	Cam- pher mg	Δ	Mol.-Gew. gef.
(—)-Mandelsäure-(—)-menthylester . . .	81—82°	0.386	4.442	13.2°	263 (ber. 290)
<i>racem.</i> Mandelsäure-(—)-menthylester . .	85—86°	0.347	5.472	10.8°	235
(+)-Mandelsäure-(—)-menthylester . . .	98—99°	0.595	5.855	14.2°	286
<i>racem.</i> Mandelsäure- <i>racem.</i> -menthylester	80—81°	0.494	4.002	18.8°	263 .

Fraktionierte Esterifizierung von (—)-Mandelsäure mit *d,l*-Menthol.

5 g (—)-Mandelsäure wurden mit 5 g *d,l*-Menthol 1 Stde. auf 155° erhitzt. Die ätherische Lösung des Reaktionsproduktes wurde mit verd. Natriumbicarbonat-Lösung säurefrei gewaschen, der Äther vertrieben und der Rückstand mit Wasserdampf destilliert. Das feste Destillat (A) wurde, um etwa vorhandenen Ester zu verseifen, mit alkohol. Natronlauge erhitzt und im Wasserdampfstrom destilliert. Das Destillat lieferte Menthol von α_D^{15} : -0.21° ($l = 2$, $c = 2.38$ in Alkohol). Der im Rückstand von der Wasserdampf-Destillation von A enthaltene Ester wurde durch Erhitzen mit alkohol. Natronlauge verseift und das Reaktionsprodukt mit Wasserdampf destilliert. Die Drehung des aus dem Destillat gewonnenen Menthols betrug α_D^{15} : $+0.5^\circ$ ($l = 2$, $c = 7.898$ in Alkohol).

208. Karl Dimroth: Über das Lumisterin.

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. Göttingen.]

(Eingegangen am 15. April 1936.)

Wird das Ergosterin mit ultraviolettem Licht bestrahlt, so entsteht als erstes faßbares Produkt der photochemischen Umwandlung das Lumisterin. Dieses wird, wie Windaus und Mitarbeiter¹⁾ festgestellt haben, durch weitere Bestrahlung in das Tachysterin, in das Vitamin D₂ (Calciferol) und schließlich in die Suprasterine verwandelt.

Das Lumisterin ist ein Isomeres des Ergosterins²⁾. Es besitzt wie dieses drei Doppelbindungen, davon eine in unveränderter Lage in der Seitenkette³⁾, die anderen beiden konjugiert im Ring B⁴⁾. Das Cyclo-penteno-hydro-phenanthren-Skelett ist im Lumisterin noch vorhanden⁵⁾. Lumisterin, Iso-lumisterin, Dihydro-lumisterin und Hexahydro-lumisterin geben im Gegensatz zu Ergosterin und zu den entsprechenden Derivaten des Ergosterins mit Digitonin keine schwerlöslichen Additionsverbindungen. Durch Umlagerung der Hydroxylgruppe in die Epi-Stellung können aber aus Iso-lumisterin, Dihydro-lumisterin und Hexahydro-lumisterin fällbare Isomere gewonnen werden. Die gesättigten Hydrierungsprodukte des Lumisterins, das Lumistanol und das Epi-lumistanol, sind aber nicht identisch mit den entsprechenden gesättigten Alkoholen des Ergosterins²⁾.

Die Lage der konjugierten Doppelbindungen des Lumisterins ist durch Untersuchungen von Heilbron und Mitarbeitern⁶⁾ geklärt worden. In vollkommener Analogie zum Ergosterin⁷⁾ läßt sich das Lumisterin mit Benzopersäure in ein Triol überführen, das bei der Acetylierung ein Diacetyl-Derivat liefert und außer zwei sekundären Alkoholgruppen eine tertiäre besitzen muß. Dies ist nur möglich, wenn sich die konjugierten

¹⁾ Windaus, v. Werder u. Lüttringhaus, A. **499**, 188 [1932].

²⁾ Windaus, Dithmar u. Fernholz, A. **498**, 259 [1932]; S. Ahrens, Fernholz u. W. Stoll, A. **500**, 109 [1932].

³⁾ Guiteras, A. **494**, 117 [1932].

⁴⁾ Inhoffen, A. **494**, 122 [1932].

⁵⁾ K. Dimroth, B. **68**, 539 [1935].

⁶⁾ Journ. chem. Soc. London **1935**, 1221.

⁷⁾ Windaus, Inhoffen u. v. Reichel, A. **510**, 248 [1934].