

## 224. Walter Hückel und Heinrich Niggemeyer: *d*-Neo-isomenthol.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität u. Technischen Hochschule Breslau.]  
(Eingegangen am 5. Juni 1939.)

*d*-Neo-isomenthol ist bisher nur auf einem ziemlich umständlichen Wege und in verhältnismäßig geringer Ausbeute aus *l*-Piperiton erhalten worden. J. Read und W. J. Grubb<sup>1)</sup> hydrierten mit einem nicht näher angegebenen Katalysator *l*-Piperiton und trennten das erhaltene Gemisch der stereo-isomeren Menthole über die Phthalsäureester und Phosphorsäure-Anlagerungsverbindungen. Es wurden auf diesem Wege aus 200 g Piperiton 30 g nicht ganz reines *d*-Neo-isomenthol,  $[\alpha_D]$ : + 0.89°, erhalten, die dann vollends über das *p*-Nitrobenzoat gereinigt wurden.

Wir<sup>2)</sup> konnten dadurch, daß wir die Hydrierung des Piperitons stufenweise mit stereochemisch spezifisch wirkenden Katalysatoren durchführten, zu einem wesentlich einfacher zu trennenden Mentholgemisch gelangen; die Reinigung über das 3.5-Dinitrobenzoat allein führt schon zu einem fast reinen *d*-Neo-isomenthol von  $[\alpha_D]$ : + 1.5°. Davon werden allein 50 g aus 100 g Piperiton erhalten; die Ausbeute beträgt also 50% an Stelle der von Read und Grubb erzielten 15%.

Im einzelnen gestaltet sich der Weg wie folgt: *l*-Piperiton,  $[\alpha_D]$ : -46.4° (für reinstes *l*-Piperiton wird -51.53° angegeben<sup>3)</sup>) wird in isopropylalkoholischer Lösung mit einem Palladium-Tierkohle-Katalysator zu einem Menthon von  $[\alpha_D]$ : + 53.7°, also einem Gemisch von 70% *d*-Isomenthon und 30% *l*-Menthon, hydriert. Dieses wird weiter in Eisessiglösung mit Platinmohr hydriert. Das dabei entstehende Mentholgemisch besitzt ein  $[\alpha_D]$ : -0.3°; daraus und aus der Zusammensetzung des Ausgangsmenthons läßt sich berechnen, daß es zu 70% aus *d*-Neo-isomenthol, 25% *d*-Neo-menthol und 5% *l*-Menthon bestehen muß; *d*-Isomenthol, das ungefähr ebenso stark nach rechts dreht wie *d*-Neomenthol, kann danach nur spurenweise vorhanden sein, und es wurden auch bei der weiteren Aufarbeitung keine Anzeichen für seine Gegenwart gefunden. Im wesentlichen sind also nur *d*-Neo-isomenthol und *d*-Neo-menthol voneinander zu trennen, was am einfachsten durch partielle Veresterung mit 70% der theoretischen Menge 3.5-Dinitrobenzoylchlorid in Pyridin erreicht wird; dabei bleibt fast alles *d*-Neomenthol, das wesentlich langsamer reagiert, unangegriffen. Dem Dinitrobenzoat des *d*-Neo-isomenthols bleibt hartnäckig sehr wenig *l*-Menthyl-dinitrobenzoat beigemischt, so daß das durch Verseifung erhaltene *d*-Neo-isomenthol + 1.5° statt + 2.5° (in Alkohol) dreht. Die letzte Reinigung wurde über das *p*-Nitrobenzoat, *p*-Aminobenzoat, *p*-Benzoylamino-benzoat durchgeführt und so ein *d*-Neo-isomenthol

<sup>1)</sup> Journ. chem. Soc. London 1934, 313.

<sup>2)</sup> Inaug.-Dissertat. H. Niggemeyer, Breslau, Technische Hochschule 1939.

<sup>3)</sup> Gildemeister, Die ätherischen Öle, Bd. I, S. 581. — Anm. b. d. Korrektur: In dem eben erschienenen Bericht von Schimmel u. Co. 1939, S. 116 teilen F. Nerdel u. W. Doll mit, daß das reinstes *l*-Piperiton,  $\alpha_D$  -49°, zu 26.5% aus Racemat bestehe und berechnen, daß optisch reines *l*-Piperiton -67° drehen müsse. Danach wäre die geringere Drehung unseres Isomenthons nicht auf einen Gehalt an *l*-Menthon, sondern auf einen Gehalt an Racemat zurückzuführen, und das daraus entstehende Mentholgemisch dürfte keine nennenswerten Mengen Neomenthol und Menthol enthalten. Ich bin z. Zt. in Gemeinschaft mit cand. chem. Worbs damit beschäftigt, die bei der Reaktion mit 3.5-Dinitrobenzoylchlorid nicht veresterten Anteile aufzuarbeiten und ihren Gehalt an verschiedenen stereo-isomeren Mentholen zu untersuchen.

erhalten, dessen Eigenschaften völlig mit den Angaben von Read und Grubb übereinstimmten.

Die Konfiguration des *d*-Neo-isomenthols ist von Read aus dem Vergleich seiner Reaktionsgeschwindigkeit und seiner Drehung mit den entsprechenden Eigenschaften der anderen Menthole festgelegt worden<sup>4)</sup>. Das *d*-Neo-isomenthol reagiert wesentlich langsamer als das *d*-Isomenthol, steht also zu diesem im gleichen Verhältnis wie das *d*-Neomenthol zum *l*-Menthol. Deshalb nimmt Read an, daß im sterisch behinderten *d*-Neo-isomenthol Hydroxyl- und Isopropylgruppe in *cis*-Stellung stehen. Read legt also seiner Konfigurationsbestimmung das Verfahren von Vavon zugrunde, das sich auf dem Begriff der sterischen Hinderung aufbaut.

Nun führt aber, wie W. Hückel zeigen konnte<sup>5)</sup>, dieses oft bewährte Verfahren manchmal doch zu Widersprüchen, wenn man es mit anderen Verfahren der Konfigurationsbestimmung, insbesondere mit dem auf die Bildungsbedingungen sich gründenden Verfahren von A. Skita, zu kombinieren versucht. Diese Kombination konnte Read nicht vornehmen, weil seine in einem Zuge durchgeführte Hydrierung des Piperitons keine diesbezüglichen Rückschlüsse gestattete. Das oben beschriebene Verfahren der Darstellung des *d*-Neo-isomenthols erlaubt dagegen ohne weiteres eine Konfigurationsbestimmung nach Skita: In saurer Lösung entsteht aus *d*-Isomenthon so gut wie ausschließlich *d*-Neo-isomenthol; dieses enthält danach die Nachbarsubstituenten in *cis*-Stellung. Ein Widerspruch mit der Readschen Konfigurationsbestimmung nach Vavon besteht hier also nicht. Ferner wird diese noch durch den Vergleich des Verhaltens der Toluolsulfonsäure-ester als zutreffend erwiesen: Der Ester des *d*-Neo-isomenthols ist leicht zersetzlich wie der Ester des *d*-Neomenthols; der Ester des *d*-Isomenthols ist dagegen sehr beständig wie der Ester des *l*-Menthols.

Charakteristisch verschieden verhalten sich *d*-Neo-isomenthol und *d*-Isomenthol in der Abhängigkeit ihrer optischen Aktivität vom Lösungsmittel. Diese ist beim *d*-Neo-isomenthol recht groß; in Alkoholen dreht es schwach nach rechts, in Benzol und erst recht in Äther ( $[\alpha_D]_D$ :  $-12.3^\circ$ ) ausgesprochen nach links. Dagegen zeigt das *d*-Isomenthol nur geringfügige Änderungen seines Drehungsvermögens in verschiedenen Lösungsmitteln, die übrigens keineswegs gleichsinnig mit den beim *d*-Neo-isomenthol festgestellten sind. Im einzelnen sollen diese Verhältnisse später im Rahmen einer umfassenden Arbeit über die Abhängigkeit der Drehung vom Lösungsmittel behandelt werden.

### Beschreibung der Versuche.

Durch Fraktionieren gereinigtes *l*-Piperiton,  $\alpha_D$ :  $-43.2^\circ$ , wurde in Ansätzen von 25 g, die in 150 ccm Isopropylalkohol gelöst waren, mit 2.5 g eines 10-proz. Palladium-Tierkohle-Katalysators während 3 Stdn. hydriert. Das Hydrierungsprodukt wurde im Vak. fraktioniert, Sdp.<sub>15</sub> 89.5—91<sup>o</sup>,  $\alpha_D$ :  $+48^\circ$ ,  $d_4^{20}$ : 0.8988. Erhalten 190 g aus 200 g Piperiton. Davon wurden neuerlich Ansätze von 25 g, in 100 ccm Eisessig gelöst, mit 1.5 g Platinmohr hydriert; die ber. Wasserstoffmenge wurde in 8 Stdn. aufgenommen. Zur Verseifung entstandener Menthylacetate wurde das Reaktionsprodukt nach der Neutralisation der Essigsäure noch 40 Stdn. mit methylalkoholischer Natronlauge

<sup>4)</sup> J. Read u. W. J. Grubb, Journ. chem. Soc. London **1934**, 1780, 1781.

<sup>5)</sup> W. Hückel u. Mitarbb., A. **533**, 133 [1937].

erwärmt und dann mit Wasserdampf destilliert. Das Mentholgemisch siedete bei 96—97°/15 mm;  $\alpha_D$ : — 0.3,  $d_4^{20}$ : 0.9131. Erhalten 180 g.

180 g Mentholgemisch wurden in 1000 g Pyridin gelöst und allmählich mit 200 g 3.5-Dinitrobenzoylchlorid unter zeitweiser Kühlung versetzt. Nach 20-stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde noch 1 Stde. schwach auf dem Wasserbad erwärmt, dann in 10-proz. eisgekühlte Schwefelsäure gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Erhalten 320 g Dinitrobenzoesäureester mit unscharfem Schmelzpunkt 85—100°; daraus durch 4-maliges Umkrystallisieren aus Methanol 240 g Dinitrobenzoesäureester des *d*-Neo-isomenthols, Schmp. 100—101°.

0.101 g, in  $\text{CHCl}_3$  zu 5 ccm gelöst, im 2-dm-Rohr,  $\alpha_D$ : — 0.38°,  $[\alpha]_D^{20}$ : — 9.4°.

240 g Dinitrobenzoat wurden mit einer aus 40 g Kaliumhydroxyd und 800 ccm Methanol bereiteten methylalkohol. Lauge durch 2-stdg. Erhitzen auf dem Wasserbade verseift; das entstandene *d*-Neo-isomenthol wurde mit Wasserdampf übergetrieben und destilliert. Erhalten 100 g vom Sdp.<sub>8</sub> 88.5° bis 89.5°. Schmp. — 9° bis — 8°.

0.2014 g in absol. Alkohol zu 5 ccm gelöst,  $\alpha_D$ : + 0.12° im 2-dm-Rohr, daraus  $[\alpha]_D^{20}$ : + 1.5°.

*p*-Nitrobenzoat, in der üblichen Weise mit *p*-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin bereitet, Schmp. 61.5° aus Methanol und Äthanol.

0.100 g in  $\text{CHCl}_3$  zu 5 ccm gelöst,  $\alpha_D$ : — 0.22° (2-dm-Rohr), daraus  $[\alpha]_D^{20}$ : — 5.5°.

50 g *p*-Nitrobenzoat wurden in 750 ccm Äthylalkohol + 25 ccm konz. Salzsäure gelöst und mit gebrauchtem Platinoxyd nach Adams hydriert. Das entstandene Aminobenzoat war nicht zum Krystallisieren zu bringen und wurde daher benzoiliert: 47 g in 300 ccm Pyridin gelöst und mit 30 g Benzoylchlorid versetzt, nach einem Tage aufgearbeitet. Das entstandene Benzoyl-*p*-aminobenzoat wurde zuerst aus Dekalin krystallin erhalten und dann aus einem Gemisch von Benzol und Petroläther umkrystallisiert. Seidig glänzende Nadeln vom Schmp. 90—92°.

0.0449 g in Alkohol zu 3 ccm gelöst,  $\alpha_D$ : — 0.04° (2-dm-Rohr), daraus  $[\alpha]_D^{20}$ : — 2.67°.

4.189 mg Sbst.: 11.620 mg  $\text{CO}_2$ , 2.873 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 12.035 mg Sbst.: 0.398 ccm  $\text{N}_2$  (18°, 744.5 mm).

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$ . Ber. C 75.95, H 7.70, N 3.69. Gef. C 75.65, H 7.50, N 3.80.

Das *p*-Benzoylamino-benzoat wurde mit alkohol. Lauge durch 12-stdg. Erhitzen auf dem Wasserbade verseift. Das erhaltene, ganz reine *d*-Neo-isomenthol siedete bei 91—91.5°/11 mm, Schmp. — 8°.

0.4004 g in Alkohol zu 5 ccm gelöst,  $\alpha_D$ : + 0.31° (2-dm-Rohr),  $[\alpha]_D^{20}$ : + 2.0°.

*p*-Toluolsulfonsäure-ester: 1.1 g *d*-Neo-isomenthol wurde in 3 ccm reinstem Pyridin gelöst und allmählich mit 1.5 g *p*-Toluol-sulfonsäurechlorid versetzt. Nach 4-tägigem Stehenlassen in der Kälte wurde das Reaktionsprodukt in eisgekühlte 10-proz. Schwefelsäure gegeben, der ausgeschiedene Ester rasch abfiltriert, in Äther aufgenommen, gewaschen, getrocknet und nach Verdampfen des Äthers mit niedrigsiedendem Petroläther angerieben. Erst nach mehreren Tagen kam er aus wenig Petroläther krystallin heraus. Da er bei Gegenwart auch von Spuren von Säure sehr zersetzlich ist, wurde beim Umkrystallisieren aus Petroläther, Sdp. 40°, festes Bicarbonat zugegeben, von dem dann die warme Lösung abfiltriert wurde. Schmp. 66—67°.

23.917 mg Sbst.: 18.147 mg  $\text{BaSO}_4$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}$ . Ber. S 10.37. Gef. S 10.42.

*d*-Isomenthol.

Die vereinfachte Darstellungsweise des *d*-Neo-isomenthols ermöglicht auch eine bequeme Gewinnung des *d*-Isomenthols. Man braucht nur das fast reine *d*-Neo-isomenthol ( $[\alpha_D]_D: 1.50$ ) (10 g) mit Chromtrioxyd (5 g in 5 ccm H<sub>2</sub>O) in Eisessig (30 g) vorsichtig zu fast reinem Isomenthon ( $[\alpha]_D^{20}: +81^\circ$  in Alkohol) zu oxydieren und dessen öliges Oxim mit Natrium in absol. Alkohol zum Amin zu reduzieren. Das Amin läßt sich sehr leicht über das Hydrochlorid reinigen, weil es nicht, wie früher bei der üblichen Reduktion eines Gemisches von Menthon- und Isomenthonoxim, mit erheblichen Mengen *l*-Menthylamin verunreinigt ist, und das stereoisomere Neo-isomenthylamin nur in ganz untergeordneter Menge entsteht. Zers.-Pkt. des Hydrochlorids 258°. 0.115 g in Wasser zu 5 ccm gelöst:  $\alpha_D: +0.97^\circ$  im 2-dm-Rohr, daraus  $[\alpha]_D^{20}: +21.1^\circ$ . Die Umsetzung mit Salpetriger Säure gibt in etwa 70-proz. Ausbeute neben etwas Menthen praktisch reines *d*-Iso-menthol, Schmp. 83° aus Petroläther.

0.210 g in Alkohol zu 5 ccm gelöst,  $\alpha_D: +2.23^\circ$ , daraus  $[\alpha]_D^{20}: +26.5^\circ$ .

Der Toluolsulfonsäure-ester, auf dem üblichen Wege dargestellt, schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus niedrig siedendem Petroläther bei 84.5°. Durch 1-stdg. Kochen seiner methyalkoholischen Lösung wird er nicht nennenswert verändert.

0.1146 g in Benzol zu 5 ccm gelöst,  $\alpha_D: +0.27$  (2-dm-Rohr, daraus  $[\alpha]_D^{20}: +5.88^\circ$ .

4.560 mg Sbst.: 10.968 mg CO<sub>2</sub>, 3.358 mg H<sub>2</sub>O. — 23.566 mg Sbst.: 18.145 mg BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>S. Ber. C 65.77, H 8.44, S 10.37. Gef. C 65.60, H 8.24, S 10.57.

*d, l*-Isomenthol.

*d, l*-Isomenthol wird am einfachsten durch katalytische Hydrierung von Thymol gewonnen. 200 g Thymol (D. A. B. 6) wurden im Rührautoklaven mit 20 g frischem Nickelkatalysator bei 140° unter 50—70 Atm. in 3½ Stdn. hydriert. Das rohe Hydrierungsprodukt schmolz bei etwa 30°; von ihm gingen 188 g zwischen 96 und 100° unter 10 mm über, die um 36° schmolzen. Durch scharfes Abschleudern wurden 130 g vom Schmp. 42° erhalten. 3-maliges Umkrystallisieren aus Petroläther Sdp. 30—50° ließ den Schmelzpunkt auf 51—53° steigen. Erhalten 100 g *d, l*-Isomenthol.

Aus diesem fast reinen *d, l*-Isomenthol wurde, wie oben beim *d*-Neo-isomenthol beschrieben, das *p*-Nitrobenzoat (Schmp. 64°) dargestellt, dieses durch katalytische Hydrierung in das *p*-Aminobenzoat und weiter das Benzoyl-*p*-aminobenzoat übergeführt, welch letzteres aus einem Gemisch von Benzol und Petroläther in seidig glänzenden Nadeln vom Schmp. 119—120° erhalten wurde.

4.165 mg Sbst.: 11.576 mg CO<sub>2</sub>, 2.862 mg H<sub>2</sub>O. — 12.032 mg Sbst.: 0.390 ccm N<sub>2</sub> (17.5°, 746 mm).

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 75.95, H 7.70, N 3.69. Gef. C 75.80, H 7.69, N 3.71.

Das daraus durch Verseifung erhaltene *d, l*-Isomenthol schmolz bei 53.5°, sein *p*-Nitrobenzoat bei 64.5°, sein Toluolsulfonsäure-ester bei 64°.

4.480 mg Sbst.: 10.759 mg CO<sub>2</sub>, 3.288 mg H<sub>2</sub>O. — 23.655 mg Sbst.: 18.436 mg BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>S. Ber. C 65.77, H 8.44, S 10.37. Gef. C 65.50, H 8.21, S 10.70.

Das optische Drehungsvermögen des *d*-Neo-isomenthols und *d*-Isomenthols in verschiedenen Lösungsmitteln bei verschiedenen Wellenlängen und bei verschiedenen Konzentrationen zeigen die unseitigen Tafeln.

c = g Substanz in 100 ccm Lösung; gemessen wurde im 2-dm-Rohr bei konstanter Temperatur,  $t = 20^{\circ}$ .

*d*-Neo-isomenthol.

Lösungsmittel		$\alpha_c$ $\lambda = 6563\text{\AA}$	$[\alpha]_c$	$\alpha_D$ $\lambda = 5893\text{\AA}$	$[\alpha]_D$	(grün) $\alpha$ Hg $\lambda = 5463\text{\AA}$	$[\alpha]_{\text{Hg}}$
Äther.....	c = 4.044	-0.80	-9.89	-1.00	-12.36	-1.15	-14.21
Cyclohexan.	c = 4.024	-0.60	-7.45	-0.70	-8.69	-0.80	-9.94
Hexan.....	c = 4.034	-0.60	-7.43	-0.70	-8.67	-0.80	-9.91
Chlorbenzol	c = 4.056	-0.42	-5.17	-0.53	-6.53	-0.62	-7.64
Tetrachlor- kohlenstoff	c = 4.072	-0.41	-5.03	-0.52	-6.38	-0.61	-7.49
Benzol....	c = 4.022	-0.39	-4.97	-0.51	-6.34	-0.60	-7.45
Benzol....	c = 8.028	-0.80	-4.98	-1.02	-6.35	-1.20	-7.47
Dioxan....	c = 4.038	-0.40	-4.95	-0.51	-6.31	-0.60	-7.42
Benzonitril.	c = 4.054	-0.26	-3.21	-0.32	-3.94	-0.37	-4.56
Acetonitril.	c = 4.036	-0.17	-2.10	-0.20	-2.47	-0.23	-2.84
Chloroform.	c = 4.080	-0.03	-0.37	-0.05	-0.61	-0.08	-0.98
Äthylalkohol	c = 4.028	+0.12	+1.49	+0.16	+1.98	+0.17	+2.11
Äthylalkohol	c = 8.008	+0.25	+1.56	+0.31	+2.00	+0.35	+2.18
Eisessig....	c = 4.076	+0.16	+1.96	+0.22	+2.70	+0.26	+3.18
tert. Butanol	c = 4.060	+0.24	+2.96	+0.31	+3.82	+0.39	+4.80
ohne Lösungsmittel*).		+0.06	+0.07	+0.13	+0.14	+0.14	+0.15

\*) nach J. Read u. W. J. Grubb, Journ. chem. Soc. London 1934, 316.

*d*-Isomenthol.

Lösungsmittel		$\alpha_c$ $\lambda = 6563\text{\AA}$	$[\alpha]_c$	$\alpha_D$ $\lambda = 5893\text{\AA}$	$[\alpha]_D$	(grün) $\alpha$ Hg $\lambda = 5463\text{\AA}$	$[\alpha]_{\text{Hg}}$
Nitrobenzol	c = 4.016	+1.30	+16.18	+1.58	+19.67	+1.83	+22.78
Chlorbenzol	c = 4.074	+1.40	+17.18	+1.70	+20.99	+2.00	+24.54
Schwefel- kohlenstoff	c = 4.048	+1.40	+17.29	+1.74	+21.12	+2.03	+25.07
Anisol.....	c = 4.094	+1.46	+17.83	+1.78	+21.71	+2.10	+25.64
Tetrachlor- kohlenstoff	c = 4.064	+1.50	+18.45	+1.84	+22.63	+2.20	+27.18
Eisessig....	c = 4.026	+1.53	+19.00	+1.91	+23.72	+2.26	+28.06
Benzol....	c = 4.084	+1.55	+18.98	+1.94	+23.73	+2.29	+28.03
Benzol....	c = 8.076	+3.07	+19.00	+3.84	+23.77	+4.53	+28.04
Cyclohexyl- chlorid....	c = 4.086	+1.65	+20.19	+1.97	+24.11	+2.31	+28.27
Dioxan....	c = 4.076	+1.65	+20.24	+2.00	+24.53	+2.33	+28.58
Cyclohexan.	c = 4.044	+1.70	+21.01	+2.04	+25.22	+2.39	+29.54
Chloroform.	c = 4.064	+1.70	+20.92	+2.05	+25.22	+2.40	+29.52
Äthylalkohol	c = 4.056	+1.69	+20.83	+2.14	+26.38	+2.49	+30.70
Äthylalkohol	c = 8.032	+3.35	+20.85	+4.24	+26.39	+4.94	+30.75
Äther.....	c = 4.032	+1.83	+22.69	+2.30	+28.52	+2.73	+33.85