

## WALTER HÜCKEL und CHAUDRI ZAFARULLAH KHAN CHEEMA

## Epimerisierung und Bildungsweisen der isomeren Menthole

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 6. November 1957)

Die Umlagerung der 4 isomeren Menthole als Alkoholate wird vor Erreichung des Gleichgewichts untersucht. Bemerkenswert ist, daß Neomenthol sich zunächst fast nur in Menthol umlagert, so daß ein  $\Delta^3$ -Enolat als Zwischenstufe nicht in Frage kommt. Zur Analyse der Gemische wird auch die Chromatographie mit Erfolg herangezogen. Bei der Reduktion der Ketone mit Lithiumaluminiumhydrid wird eine starke Temperaturabhängigkeit festgestellt, beim Isomenthon bei gewöhnlicher Temperatur auch ein teilweiser Übergang in die Mentholreihe.

Die Epimerisierung von sekundären Alkoholen als Alkoholate durch Erhitzen in indifferenten Lösungsmitteln ist schon mehrfach Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen<sup>1a-1d</sup>). Zuletzt haben sich W. v. E. DOERING und T. C. ASCHNER<sup>1d</sup>) mit dieser Frage beschäftigt. Sie kommen zu der Feststellung, daß für eine Epimerisierung, bei einem einzigen Asymmetriezentrum Racemisierung, die Anwesenheit einer Carbonylverbindung notwendig sei. Die Epimerisierung kommt danach auf dem Wege einer reversiblen Oxydation und Reduktion zustande, die im Prinzip dem Austausch der Oxydationsstufen bei dem Verfahren von MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY entspricht. Die Geschwindigkeit der Epimerisierung hängt bei Zusatz einer fremden Carbonylverbindung von der Leichtigkeit ab, mit der diese reversibel reduziert und oxydiert werden kann. So gelang die sonst nicht zu verwirklichende<sup>1b</sup>) Epimerisierung von  $\beta$ -Fenchol verhältnismäßig rasch bei Zusatz von Fluoren<sup>1d</sup>). DOERING lehnt deshalb die von einem von uns<sup>1a</sup>) aufgestellte Hypothese ab, daß die Epimerisierung wahrscheinlich über ein durch Abspaltung von Wasserstoff entstehendes Enolat verlief. Diese Vorstellung hatte seinerzeit deswegen nahe gelegen, weil bei den damals untersuchten Alkoholen, sofern sie unmittelbar neben dem ersten ein zweites Asymmetriezentrum enthielten, auch dieses in Mitleidenschaft gezogen wurde; hinzu kam dann später, daß wegen des Ausbleibens einer Epimerisierung beim Fenchol „es so aussieht, als ob für die Alkoholatumlagerung die Gegenwart von  $\alpha$ -ständigem Wasserstoff erforderlich ist, so daß eine Dehydrierung zum Enolat des Ketons und eine Wiederhydrierung dieses Enolats zum Alkoholat möglich ist“<sup>1b</sup>).

Diese vorsichtige Formulierung war mit Bedacht gewählt worden, weil mir gegenüber bereits im Jahre 1937 Herr Prof. G. VAVON in einer mündlichen Unterhaltung Bedenken gegenüber dieser 1931 ausgesprochenen Hypothese geäußert hatte auf

1a) W. HÜCKEL und H. NAAB, Ber. dtsh. chem. Ges. **64**, 2137 [1931].

1b) W. HÜCKEL, H. KINDLER und H. WOLOWSKI, Ber. dtsh. chem. Ges. **77**, 222 [1944].

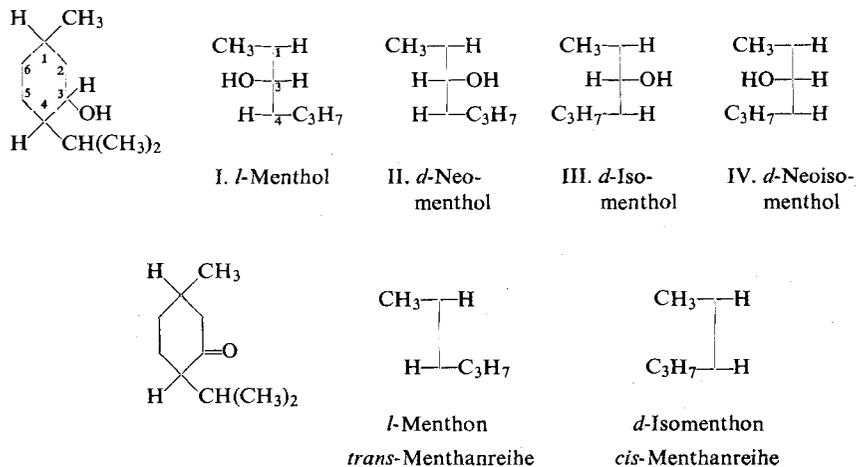
1c) W. v. E. DOERING, G. CORTES und L. H. KNOX, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1700 [1947].

1d) W. v. E. DOERING und T. C. ASCHNER, J. Amer. chem. Soc. **71**, 838 [1949]. Allerdings sind die Versuchsbedingungen hier insofern andere, als DOERING und ASCHNER nicht das Alkoholat in Dekalin erhitzen, sondern mit Natrium-tert.-butylat in tert.-Butanol (70 Stdn., 165°).

Grund von Beobachtungen am Menthol und Neomenthol. Wäre nämlich die Hypothese richtig, so müßte man bei der Epimerisierung dieser Alkohole wenigstens zum Teil in die Isomentholreihe gelangen; davon hätte er aber bei diesbezüglichen Versuchen nichts bemerkt. Das zugrunde liegende Versuchsmaterial hat Vavon jedoch nie veröffentlicht, und so habe ich es nunmehr nach seinem Tode unternommen, seine damalige Bemerkung nachzuprüfen und darüber hinaus die Beobachtungen auf die Isomentholreihe auszudehnen. Es liegen nunmehr die Ergebnisse der Epimerisierung der vier isomeren Menthole: Menthol, Neomenthol, Isomenthol und Neoisomenthol vor.

Da es sich diesmal darum handelte, festzustellen, welche Zwischenstufen durchlaufen werden, wurde nicht darauf ausgegangen, die Lage des schließlich zu erreichenden Gleichgewichtes zu ermitteln, zumal sich herausstellte, daß hierfür wesentlich längere Zeiten erforderlich sind, als seinerzeit<sup>1a)</sup> bei den Dekalolen benötigt wurden. Ungeachtet der diesmal mit 72–76 Stdn. wesentlich längeren Reaktionszeiten wurden, anders als zumal bei den  $\beta$ -Dekalolen, keine nennenswerten Mengen Nebenprodukte festgestellt. Beim Kochen des mit einem geringen Überschuß von Natrium bereiteten Alkoholats in Dekalin unter Stickstoff bei einer Außentemperatur von 230–240° wurden bei der angegebenen Reaktionsdauer folgende Ergebnisse erhalten.

Geringe Mengen Keton bilden sich stets; sie wurden durch das UV-Spektrum nachgewiesen.



*l*-Menthol (I) lagert sich kaum um; aus dem geringen Rückgang der Drehung und dem Ergebnis der Chromatographie kann man auf die Bildung von einigen Prozenten Neomenthol und Isomenthol schließen. Das Ergebnis ändert sich nicht merklich, wenn man nicht unter Stickstoff arbeitet.

*d*-Neomenthol (II) lagert sich zu etwa zwei Dritteln um, und zwar fast nur zu Menthol, wie sich aus der glatten chromatographischen Trennung des Reaktionsproduktes ergibt (I : II : III = 66 : 32 : 2).

*d-Isomenthol* (III) lagert sich ebenfalls ziemlich weitgehend um. Unter den Umlagerungsprodukten läßt sich *d-Neomenthol* leicht nachweisen, ferner auch Menthol; ob Neoisomenthol entsteht, ist nicht sicher, jedenfalls ist seine Menge von allen Isomeren am geringsten (I : II : III  $\sim$  17 : 23 : 64).

*d-Neoisomenthol* (IV) gibt ein wesentlich unklareres Bild. Zweifellos bleibt ein Teil unverändert. *d-Isomenthol* entsteht in erheblicher Menge, daneben auch *l-Menthol* und etwas *d-Neomenthol*; die Mengen der beiden Alkohole der *l-Menthol*-Reihe sind aber nicht so groß wie bei der Umlagerung des *d-Isomenthols*. Die chromatographische Trennung läßt sich hier nicht mit derselben Genauigkeit auswerten wie bei den übrigen Mentholen (I : II : III : IV  $\sim$  15 : 10 : 23 : 52).

Obwohl die beiden Ketone *l-Menthon* und *d-Isomenthon* sich verhältnismäßig leicht, schon bei längerem Aufbewahren in Glasgefäßen oder bei der Destillation unter gewöhnlichem Druck, ineinander umlagern, bleibt man, vom Menthol und Neomenthol ausgehend, fast ganz in der Reihe des *trans-Menthans*, dagegen gelangt man in der *cis-Menthanreihe*, vom Isomenthol wie vom Neoisomenthol aus, teilweise in die *trans-Reihe*. Aber auch hier vollzieht sich, wie die Bildung erheblicher Mengen Isomenthol aus Neoisomenthol erkennen läßt, eine Umlagerung innerhalb derselben Reihe rascher als der Übergang zur anderen Reihe. Die Spuren Keton, die sich nebenbei bilden, können also keine Zwischenstufe der Umlagerung sein.

Weiter ist als Zwischenstufe der Umlagerung eine gemeinsame  $\Delta^3$ -Enol- bzw. Enolat-Form, wie sie sonst bei der rasch zu einem Gleichgewicht führenden Isomerisation von *l-Menthon* und *d-Isomenthon* in alkalischem oder saurem Medium mit der Doppelbindung zwischen C-3 und C-4 anzunehmen ist, auszuschließen. Allerdings bleibt die Möglichkeit bestehen, daß diejenige Isomerisation, bei der man in derselben Reihe bleibt, über das  $\Delta^2$ -Enolat geht, bei dessen Bildung das Asymmetriezentrum in C-4 nicht berührt wird. Dann müßte sich aber das beiden Reihen gemeinsame  $\Delta^3$ -Enolat aus Isomenthol und Neoisomenthol wesentlich rascher bilden als aus Menthol und Neomenthol, da bei letzterem nach 76 Stdn. noch kein nennenswerter Übergang in die *cis-Menthanreihe* festzustellen ist.

Wenn es auch nach wie vor sehr wahrscheinlich bleibt, daß die Umlagerung an dem benachbarten Asymmetriezentrum auf eine Enolisierung zurückzuführen ist, so ist nunmehr doch andererseits sicher, daß die gleiche  $\Delta^3$ -Enolisierung nicht die Vorbedingung für die Umlagerung am hydroxyltragenden Kohlenstoffatom selbst ist. Das in diesem Sinne von Herrn VAVON seinerzeit geäußerte Bedenken besteht also zu Recht. Weitere Untersuchungen sind nötig, um hier Klarheit zu schaffen.

Der Hinweis von W. v. E. DOERING auf die Analogie der Epimerisierungsreaktion der Alkoholate zum Austausch der Oxydationsstufen nach dem Verfahren von MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY vermag die Verhältnisse nicht erschöpfend zu erklären. Auf Menthon und Isomenthon angewandt, führt dieses nicht von einer Reihe in die andere: Menthon liefert ein Gemisch von 66% Neomenthol und 34% Menthol<sup>2)</sup>, Isomenthon

<sup>2)</sup> L. M. JACKMAN, A. K. MACBETH und J. A. MILLS, J. chem. Soc. [London] 1949, 2641, fanden 70% Neomenthol, berechnet aus der Drehung  $+0.8^\circ$ . Ihr Reaktionsprodukt hat jedoch noch etwas Keton enthalten. S. den experimentellen Teil: „The reduction is complete after 3.5 hours“, was nicht stimmt.

ein Gemisch etwa von  $> 75\%$  Neoisomenthol,  $20\%$  Isomenthol und  $< 7\%$  Menthol. Eine nachträgliche Isomerisation gebildeten Alkohols durch das Aluminiumisopropylat findet nicht in nennenswertem Umfang statt<sup>3)</sup>.

Dagegen ergibt sich eine bemerkenswerte Parallele der *Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid* zur Epimerisierung der Alkoholate. Arbeitet man nach der gewöhnlichen Vorschrift bei  $+20^\circ$ , so erhält man aus *l*-Menthon ein Gemisch von  $37\%$  Neomenthol und  $63\%$  Menthol, aus *d*-Isomenthon aber ein Gemisch aller 4 isomeren Menthole. Dessen quantitative Zusammensetzung konnte zwar noch nicht genau ermittelt werden wegen der Unmöglichkeit, auf chromatographischem Wege Isomenthol und Menthol zu trennen. Die nur auf das Beispiel des Menthons sich stützende Behauptung von D. S. NOYCE und D. B. DENNEY<sup>4)</sup>, daß ein der Ketogruppe benachbartes Asymmetriezentrum nicht in Mitleidenschaft gezogen würde, gilt also nicht allgemein. Arbeitet man bei tiefer Temperatur — beim Menthon wurde  $-60^\circ$ , beim Isomenthon  $-20^\circ$  gewählt —, so bleibt in der Isomenthonreihe die Umlagerung praktisch aus; es entstehen  $80\%$  Neoisomenthol und  $20\%$  Isomenthol, Menthol ist nicht nachzuweisen. In der Menthonreihe kehrt sich das Isomerenverhältnis um:  $64\%$  Neomenthol,  $36\%$  Menthol. Die hier beobachtete Temperaturabhängigkeit des Mengenverhältnisses von stereoisomeren Alkoholen bei der Reduktion von Ketonen mit Lithiumaluminiumhydrid<sup>5)</sup> ist auch noch in anderen Fällen, wenn auch nicht in so ausgeprägtem Maße, bestätigt worden.

Außer der Temperatur hat auch die Beschaffenheit des Lithiumaluminiumhydrids einen Einfluß auf das Mengenverhältnis der Stereoisomeren; dadurch sind die unterschiedlichen Ergebnisse bei der  $+20^\circ$ -Reduktion des Isomenthons in vier Versuchen mit zu erklären, die gleichwohl in allen Fällen zur Bildung von Menthol neben Neoiso- und Isomenthol geführt haben. Außerdem kann die Temperatur hierbei nicht genau konstant gehalten werden, weil sich die Reaktionswärme nur schwierig abführen läßt. Inzwischen sind ähnliche Erfahrungen auch noch an anderen Beispielen gemacht worden; eine umfassende Untersuchung darüber ist im Gange.

Im Verlaufe der Arbeit wurden weiterhin folgende Erfahrungen über das *Mengenverhältnis der stereoisomeren Menthole bei verschiedenen Bildungsweisen* gemacht:

Menthon gibt bei der katalytischen Hydrierung mit Platinmohr nach WILLSTÄTTER in Eisessig  $70\%$  Neomenthol.

Menthon liefert mit Natrium und Alkohol rund  $65\%$  Menthol,  $25\%$  Neomenthol und  $10\%$  Isomenthol; ungeachtet der Möglichkeit einer Isomerisierung von *l*-Menthon zu *d*-Isomenthon im alkalischen Medium ist nur wenig von den beiden Alkoholen der Isoreihe vorhanden.

Bei der Säulenchromatographie ist die Eluierbarkeit der isomeren Menthole anti-*b* ihrer Veresterungsgeschwindigkeit: Neomenthol und Menthol, die sich in letzterer am stärksten unterscheiden, lassen sich gut trennen, wobei Neomenthol rascher

<sup>3)</sup> Vgl. auch die geringfügige Isomerisierung von Menthon beim Erwärmen mit Aluminiumisopropylat bei JACKMAN, MACBETH und MILLS, l. c.<sup>2)</sup>, S. 2642.

<sup>4)</sup> J. Amer. chem. Soc. **72**, 5745 [1950] unter „Summary“.

<sup>5)</sup> Sie ist zuerst von Dr. M. HANACK am *cis*- $\alpha$ -Hydrindanon gemacht worden: Liebigs Ann. Chem. **610**, 110 [1957].

eluiert wird<sup>6)</sup>; nicht ganz so gut läßt sich Neoisomenthol vom schwieriger eluierbaren Isomenthol trennen, während Menthol und Isomenthol chromatographisch praktisch nicht zu trennen sind. Der Schmelzpunkt ist für die Eluierbarkeit nicht maßgebend, denn das *d,l*-Neomenthol, Schmp. 51°, wird ebenso glatt vom *d,l*-Menthol, Schmp. 35°, getrennt wie das flüssige *d*-Neomenthol vom *l*-Menthol, Schmp. 43°.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Vorbemerkung:* Die Drehungen sind durchweg bei +20° in absol. Äthanol bestimmt worden, falls nichts anderes angegeben, und bei Konzentrationen zwischen 0.3 und 0.55 g in 10 ccm. Da die Drehung in Alkohol bei allen 4 isomeren Mentholen nur wenig konzentrationsabhängig ist, wird von einer Angabe der Konzentration abgesehen.

#### Umlagerung der Alkoholate

Es wurde nach folgender Vorschrift gearbeitet. 30 g des Menthols werden in 600 ccm reinem Dekalin (90 % *trans*-, 10 % *cis*-) gelöst, mit 5 g Natrium (etwas über 1 Atom) versetzt und unter langsamem Durchleiten eines trockenen, mit Pyrogallollösung von Sauerstoff befreiten Stickstoffstromes 76 Stdn. bei 230–240° Ölbadtemperatur gekocht. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig wäbr. Methanol zugegeben, mit Wasserdampf destilliert, ausgesalzen, ausgeäthert und der Verdampfungsrückstand der Ätherextrakte i. Vak. destilliert. Wiedergewonnen werden 21–23 g (70–75 % d. Th.) umgelagertes Menthol. Das UV-Spektrum ließ stets die Anwesenheit von schätzungsweise 1–2 % Keton erkennen.

Ausgangsmenthol	$[\alpha]_D$	Umlagerungsprodukt Sdp./Torr	$[\alpha]_D$	Bemerkungen
1. a) <i>l</i> -Menthol (I)	–48.18°	98–102°/14	–37.0°	erstarrt fast vollständig, N <sub>2</sub>
b) <i>l</i> -Menthol (I)	–48.18°	98–102°/14	–39.7°	erstarrt fast vollständig, ohne N <sub>2</sub>
c) <i>l</i> -Menthol (I)	–48.18°	98–102°/14	–41.8°	nur 16 Stdn., N <sub>2</sub>
d) <i>l</i> -Menthol (I)	–48.18°		–33.4°	100 Stdn., N <sub>2</sub>
2. a) 82 % <i>d</i> -Neomenthol (II) mit 18 % <i>l</i> -Menthol (I)	+5.8°	97–103°/14	–25.5°	erstarrt allmählich
b) 70 % II + 30 % I	–0.32°	94–96°/13	–5.0°	nur 8 Stdn.
c) 80 % II + 20 % I	+4.4°	94–95°/11	–12.9°	nur 16 Stdn.
3. <i>d</i> -Isomenthol (III)	+28.4°	108–112°/16	–17.3°	erstarrt teilweise
<i>d</i> -Isomenthol (III)		108–112°/16	+25.4°	Schmp. 78–82°; nur 8 Stdn.
4. 80 % <i>d</i> -Neoisomenthol (IV) mit 20 % <i>d</i> -Iso- menthol (III)	+4.4°	97–103°/13	+2.7°	bleibt flüssig

*Chromatographie:* Adsorptionsmittel Aluminiumoxyd MERCK, standardisiert nach BROCKMANN, Säule 50 × 3 cm. Lösungs- und Elutionsmittel Petroläther (P) (30–50°), Äther (Ä) und deren Gemische; je 50 ccm.

<sup>6)</sup> G. VAVON und B. GASTAMBIDE, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **231**, 1151 [1950]; vgl. auch **226**, 1202 [1948].

1. a) Eingesetzt 1.9 g;  $[\alpha]_D$ :  $-37.0^\circ$ . Petroläther, Petroläther/Äther-Mischungen bis herauf zu 1:4 eluieren nichts.

Frakt.-Nr.	Menge des Eluats (mg)	Schmp.	$[\alpha]_D$	Angenäherte Zusammensetzung in %				Elutionsmittel
				I	II	III	IV	
1-3	23	flüss.	$-40.8^\circ$	88	12	—	—	P/Ä (1:9)
4-6	212	38-41°	$-42.3^\circ$	92	—	8	—	Ä
7-8	184	39-42°	$-47.7^\circ$	98	—	2	—	Ä
9-17	843	41-42°	$-49.1^\circ$	100	—	—	—	Ä
1.24 g								

2. a) Eingesetzt 1.88 g;  $[\alpha]_D$ :  $-27.5^\circ$ .

1-2	397	flüss.	$+20.0^\circ$	—	100	—	—	P/Ä (4:1)
3-11	—	—	—	—	—	—	—	P/Ä (7:3 bis 3:7)
12-13	69	30-36°	$-20.0^\circ$	57	43*)	—	—	P/Ä (1:4)
14-16	—	—	—	—	—	—	—	P/Ä (1:9)
17-18	27	34-36°	$-40.9^\circ$	90	—	10	—	Ä
19-21	363	36-37°	$-46.7^\circ$	96	—	4	—	Ä
22-24	287	37-38°	$-47.1^\circ$	97	—	3	—	Ä
25-29	198	38-39°	$-47.6^\circ$	98	—	2	—	Ä
1.34 g								

\*) Vielleicht auch IV enthaltend

3. Eingesetzt 2.00 g;  $[\alpha]_D$ :  $-17.3^\circ$ . Petroläther, Petroläther/Äther-Mischungen bis herauf zu 1:1 eluieren nichts.

1-3	321	flüss.	$+9.9^\circ$	etwas	viel	etwas	?	P/Ä (2:3)
4-8	—	—	—	—	—	—	—	P/Ä (1:9)
9-10	191	62-69°	$+17.8^\circ$	<13	wenig(?)	<87	wenig(?)	Ä
11-12	197	71-81°	$+20.4^\circ$	10	—	90	—	Ä
13-15	226	71-79°	$+16.9^\circ$	14	—	86	—	Ä
16-17	155	64-71°	$+1.3^\circ$	36	—	64	—	Ä (feucht)
18-20	30	54-75°	$-13.2^\circ$	53	—	47	—	Ä (feucht)
21-23	73	51-64°	$-15.0^\circ$	57	—	43	—	Ä (feucht)
1.19 g		abgebrochen						

Wiederholte Chromatographie der Frakt. Nr. 1-3 und 9-10. Petroläther eluiert nichts.

Frakt.-Nr.	Menge des Eluats (mg)	Schmp.	$[\alpha]_D$	Angenäherte Zusammensetzung				Elutionsmittel
				I	II	III	IV	
1-2*	108	flüss.	$+18.5^\circ$	—	100	—	—	P/Ä (9:1)
3-12*	—	—	—	—	—	—	—	P/Ä (1:4 bis 1:9)
13*	83	73-78°	$+16.9^\circ$	14	—	86	—	Ä
14-17*	31	71-75°	$+13.0^\circ$	19	—	81	—	Ä
*) neu								

4. Eingesetzt 1.67 g;  $[\alpha]_D$ :  $+2.7^\circ$ . Petroläther eluiert nichts.

1-2	502	flüss.	$+1.6^\circ$	—	—	—	100	P/Ä (9:1)
3-4	238	flüss.	$+12.6^\circ$	—	48	—	52	P/Ä (8:2)
5-11	—	—	—	—	—	—	—	P/Ä (3:2)
12-13	339	41-48°	$+16.4^\circ$	15(?)	Spur?	85(?)	Spur?	P/Ä (1:1 bis 1:4)
14-15	—	—	—	—	—	—	—	Ä
16-17	90	50-60°	$+6.7^\circ$	28	—	72	—	Ä (feucht)
18-19	11	43-64°	$-3.6^\circ$	41	—	59	—	Ä (feucht)
20-23	37	41-48°	$-10.8^\circ$	51	—	49	—	Ä (feucht)
1.21 g								

### Reduktion von Menthon und Isomenthon

Menthon wurde aus *l*-Menthol, Schmp. 43°, Isomenthon aus *d*-Isomenthol, Schmp. 83°, durch Oxydation mit Chromtrioxyd in Eisessig bei einer 50° nicht übersteigenden Temperatur gewonnen und i. Vak. destilliert.

#### Reduktion nach Meerwein-Ponndorf-Verley

Aluminiumisopropylat wurde in etwa 1 molarer Lösung nach H. LUND<sup>7)</sup> dargestellt und ohne Destillation im Mol.-Verhältnis 6 Al-Isopropylat : 1 Keton verwendet. Die Reaktion wurde in einem mit Anschütz-Aufsatz nebst 65 cm langer, mit Raschig-Ringen gefüllter Kolonne ausgeführt. Zur schwach siedenden Lösung wurde das in Isopropylalkohol gelöste Keton (Vol.-Verh. Keton/Lösungsmittel : Menthon 1/1, Isomenthon 1/5) innerhalb von ½ bis 1 Stde. zugegeben; ein über der Kolonne angebrachter Kühlfinger wurde so eingestellt, daß anfangs nur Aceton, später dieses mit etwas Isopropylalkohol bis 68° überging, wobei das Heizbad langsam steigend bis auf 140° erwärmt wurde. Nach beendeter Reaktion wurde der meiste Isopropylalkohol unter vermindertem Druck abgezogen, der Rückstand mit Eis und Schwefelsäure versetzt, mehrmals ausgeäthert und der Ätherrückstand destilliert. Das Reaktionsprodukt zeigte keine Absorption im UV. Ausb. 75–80 % d. Th.

*l*-Menthon,  $[\alpha]_D$ : –28.1°; Versuchsdauer 6 Tage. Reaktionsprodukt flüssig, Sdp.<sub>13</sub> 94 bis 98°,  $[\alpha]_D$ : –3.21° in Äthanol = 66 % *Neomenthol*.

Versuchsdauer 3½ Stdn., auch sonst genau nach der Vorschrift von L. M. JACKMAN, A. K. MACBETH und J. A. MILLS<sup>2)</sup>, welche  $[\alpha]_D$ : +0.8° angeben, Sdp.<sub>17</sub> 98–103°,  $[\alpha]_D$ : +1.61°; im UV-Spektrum Ketonbande entsprechend etwa 7 % Menthon. Aus 5 g 0.35 g Semicarbazon, Schmp. 181–182°, entsprechend 7 % Menthon.

*Isomenthon*,  $[\alpha]_D$ : +91.2°; Versuchsdauer 30 Stdn., Reaktionsprodukt flüssig, Sdp.<sub>11</sub> 91 bis 95°,  $[\alpha]_D$ : +6.5°.

*Chromatographie*: Es wurden 3 scharf abgesetzte Fraktionen bei einem Gesamteluat von 424 mg erhalten:

Menge (mg)	Schmp.	$[\alpha]_D$	I	II	III	IV	Elutionsmittel
223	flüss.	+4.4°	—	—	9	91	P/Ä (3:2)
146	66–75°	+16.4°	<17	—	<83	etwas	Ä
38	78–81°	+20.3°	10	—	90	—	Ä (feucht)

17 mg reines Isomenthol, Schmp. 81–83°.

Gehalt an Menthol <7 %.

Bei einer Wiederholung des Versuches zeigte das Reaktionsprodukt folgende Drehungen  $[\alpha]_D^{20}$ :

	in Äthanol + 6.1°	Äther –5.8°	Cyclohexan –8.6°
Daraus %-Gehalt an Neoisomenthol	83	84	88

Da die Drehung des Neoisomenthols stark, die des Menthols nur wenig vom Lösungsmittel abhängig ist und die unter der Annahme der alleinigen Anwesenheit von Neoisomenthol und Isomenthol berechneten Werte für verschiedene Lösungsmittel nahe übereinstimmen, kann der Anteil an Menthol nur gering sein.

<sup>7)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 1520 [1937].

### Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid

10 g Keton, in 50 ccm absol. Äther gelöst, wurden langsam bei +20° während 1 Stde., bei -20° und -60° während 6 Stdn. zu einer 0.1 molaren Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (aus Ampullen mit LiH und AlBr<sub>3</sub> von RIEDEL DE HAËN) in 150 ccm Äther gegeben. Bei +20° wurde 24 Stdn., bei -20° 30 Stdn., bei -60° 48 Stdn. gerührt, bei -60° noch 3 Tage stehengelassen. Dann wurde unter guter Kühlung mit Ammoniumchlorid zersetzt und aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt zeigte in keinem Falle eine UV-Carbonylabsorption.

Reaktionstemperatur*)	+20°	+20°	-20°	-60°
	in Äthanol	Cyclohexan	Äthanol	Äthanol
<i>l</i> -Menthon	-23.3° (M <sup>+</sup> ) <sup>8)</sup>	—	—	-4.8° (M <sup>-</sup> )
<i>d</i> -Isomenthon 1. Versuch	-8.3°	-13.3°	+4.4° (I <sup>-</sup> )	—
2. Versuch	+1.75°	-6.5° (I <sup>+</sup> )	—	—
3. u. 4. Versuch	-6.3 und ± 0°			

\*) >0° M<sup>+</sup>, <0° M<sup>-</sup> bei Menthon, >0° I<sup>+</sup>, <0° I<sup>-</sup> bei Isomenthon.

Die Linksdrehung des Reaktionsproduktes vom Isomenthon in Cyclohexan (0.32 g zu 10 ccm) ist beim ersten Versuch größer als die des reinen Neoisomenthols (-9.9°); da dieses in Alkohol +2.0° dreht, muß jedenfalls *l*-Menthol zugegen sein.

*Chromatographie:* (M<sup>+</sup>) wird glatt in 2 Fraktionen aufgetrennt. Mit Petroläther/Äther (9:1) wird die Hauptmenge des Neomenthols, 317 mg, fast rein eluiert, dann mit P/Ä (2:3) Menthol mit wenig Neomenthol (noch 42 mg), schließlich mit Äther reines Menthol bei einem Gesamteluat von 921 mg. 38 % Neomenthol.

(M<sup>-</sup>), bei einem Gesamtgehalt von 1211 mg, zeigt folgendes Bild:

Mit Petroläther/Äther (9:1) 291 mg fast reines Neomenthol

(1:1) 685 mg etwa 75 % Neomenthol, noch flüssig;

mit P/Ä (1:9) und reinem Äther kristallisierte Fraktionen, Schmp. von 36 bis 42°, Drehung von -33.8° auf -47.4° ansteigend. Insgesamt 65 %

Neomenthol.

(I<sup>+</sup>) Eingesetzt 2.0 g. Petroläther eluiert nichts.

Frakt.-Nr.	Menge (mg)	Schmp.	[α] <sub>D</sub> (Äther)	[α] <sub>D</sub> (Äthanol)	Elutionsmittel
1-4	1262	flüssig	-11.4°	+1.5°	P/Ä (9:1)
5-6	—	—	—	—	(9:1)
7-8	135	flüssig	-8.8°	+6.25°	(4:1)
9-15	—	—	—	—	(7:3 bis 1:1)
16-17	136	flüssig	+6.2°	+7.8°	(2:3)
18-25	—	—	—	—	(3:7 bis 1:9)
26-27	63	58-70°	0°	0°	Ä
28-31	172	48-61°	—	-2.31°	Ä

Fraktion 1-4 ist reines Neoisomenthol, 7-8 und 16-17 Neoisomenthol mit Isomenthol ersteres überwiegend, 26-31 Isomenthol mit etwa 40 % Menthol.

(I<sup>-</sup>) bei einem Gesamteluat von 745 mg, Fraktionen mit je 150 ccm Lösungsmittel, gibt mit Petroläther/Äther (3:2) 225 mg ganz reines Neoisomenthol, [α]<sub>D</sub>: +1.6°, dann bei steigendem Äthergehalt bis 1:9 noch 3 weitere flüssig bleibende Fraktionen mit bis zu 50 % Neoisomenthol, die fast das gesamte Isomenthol mit sich führen.

<sup>8)</sup> D. S. NOYCE und D. B. DENNEY (l. c. 4) fanden -28.0° in Substanz bei der Reduktion in siedendem Äther.

### Andere Bildungsweisen der Menthole

*Katalytische Hydrierung von l-Menthon* in Eisessig mit Platinmohr nach WILLSTÄTTER ergibt ein Produkt mit  $[\alpha]_D: +1.85^\circ = 74\%$  Neomenthol. Glatte Trennung durch Chromatographie. *d,l*-Menthon ebenso: Glatte Trennung in Neomenthol, Schmp.  $51^\circ$ , und fast reines Menthol, Schmp.  $35-38^\circ$ .

*Reduktion des Menthons mit Natrium und Alkohol*: 2 Versuche liefern Produkte mit  $[\alpha]_D: -27.2$  und  $-27.6^\circ$ . Flüssiges Neomenthol ist leicht durch Chromatographie abzutrennen;  $[\alpha]_D$ : 1. Frakt.  $+18.3^\circ$ , 2. Frakt.  $+13.1^\circ$  in Äthanol,  $+11.9^\circ$  in Cyclohexan. Der Unterschied von etwas über  $1^\circ$  entspricht der Differenz der Drehung des Neomenthols in diesen Lösungsmitteln, also ist kein Neoisomenthol zugegen. Die krist. Fraktionen, Schmp. zwischen  $35$  und  $40^\circ$ ,  $[\alpha]_D: -27^\circ$  bis  $-38^\circ$ , wurden gemeinsam mit Chromtrioxyd zu einem Menthon,  $[\alpha]_D: -17.4^\circ$ , oxidiert, was einem Gehalt von  $10\%$  Isomenthon entspricht.

### Einige neue Urethane der isomeren Menthole

Von den *Phenylurethanen* ist dasjenige des *d*-Isomenthols noch nicht beschrieben. Nach dem üblichen Verfahren  $-1.5$  g Isomenthol,  $2$  g Phenylisocyanat in  $25$  ccm Äther während  $2$  Tagen — läßt es sich durch Umkristallisieren nicht rein erhalten, während dies bei den anderen Mentholen mühelos gelingt. Chromatographie über Aluminiumoxyd I (WOELM) mit Methanol als Elutionsmittel lieferte ein bei  $57-62^\circ$  schmelzendes Produkt, das nunmehr aber durch zweimaliges Umkristallisieren aus Cyclohexan rein erhalten wurde. Schmp.  $77-78^\circ$ .



Bei den  *$\alpha$ -Naphthylurethanen* nimmt das Isomenthol keine Ausnahmestellung ein. Die Darstellung erfolgte mit  $\alpha$ -Naphthylisocyanat in Ligroin (Sdp.  $100-110^\circ$ ) bei  $20^\circ$  während  $2$  Tagen, beim Neoisomenthol im Verlauf von  $2$  Wochen.

	<i>l</i> -Menthol	<i>d</i> -Isomenthol	<i>d</i> -Neoisomenthol
Schmp. (aus Ligroin)	$119-119.5^\circ$	$85-86^\circ$	$123-123.5^\circ$
Gef. N	4.83	4.43	4.50
Ber. N 4.33	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ (324.4)		

Der Firma DRAGOCO (Holzminden) danken wir für die Überlassung von Isomenthol.