

## GÜNTHER OHLOFF, JEANNE OSIECKI und CARL DJERASSI

Optical rotatory dispersion studies, LXVII<sup>1)</sup>

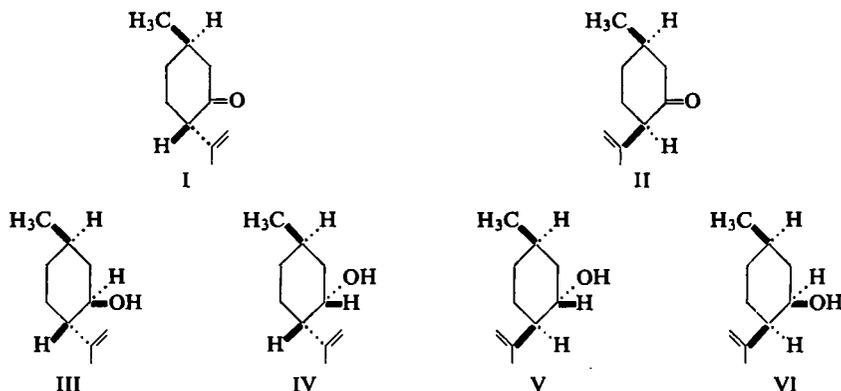
**Die Stereochemie der isomeren Isopulegone.  
Darstellung von (+)-iso-Isopulegon durch thermische  
Isomerisierung von (+)-Pulegon**

Aus dem Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Abteilung Strahlenchemie,  
Mülheim (Ruhr), und dem Department of Chemistry, Stanford University,  
Stanford, California

(Eingegangen am 27. November 1961)

Die thermische Isomerisierung von (+)-Pulegon (XI) führt zum bisher unbekanntem (+)-iso-Isopulegon (II). Seine Struktur wird auf die bekannten Reduktionsprodukte zurückgeführt. Durch vergleichende Rotationsdispersionsmessungen kann gezeigt werden, daß (–)-Isopulegon (I) und (+)-iso-Isopulegon (II) Diastereomere darstellen und die gleiche absolute Konfiguration besitzen wie ihre Hydrierungsprodukte (–)-Menthon (VIII) bzw. (+)-Isomenthon (X). Die Konformationen der 2 Ketone II bzw. X werden diskutiert.

$\Delta^8(9)$ -*p*-Menthen-on-(3) kann in 2 diastereomeren Formen existieren. Während die *trans*-Verbindung I aus dem amerikanischen Poleiöl<sup>2)</sup> (Pennyroyal Oil) der *Hedeoma pulegioides* (L.) Pers. isoliert und unter dem Namen Isopulegon (I) bekannt wurde, ist ihre *cis*-Form II, der nach der Nomenklatur der Menthon-Reihe die Bezeichnung iso-Isopulegon (II) zusteht, bisher nicht aufgefunden worden.

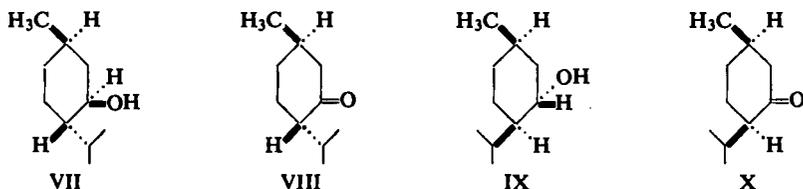


<sup>1)</sup> LXVI. Mittel.: A. MOSCOWITZ, K. MISLOW, M. A. W. GLASS und C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc., im Druck.

<sup>2)</sup> V. GRIGNARD und J. SAVARD, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 181, 589 [1925]; 182, 422 [1926]. S. jedoch J. L. SIMONSEN, The Terpenes, Cambridge University Press 1953, Vol. I, S. 387.

Beim Erhitzen von (+)-Pulegon (XI) ( $[\alpha]_D^{20}$ : +22.41°) an einer Siebbodenkolonne auf 168°/140 Torr unter Inertgasschutz wurde nun die Entstehung eines hochdrehenden ( $[\alpha]_D^{20}$ : +144°) Isomerisierungsproduktes beobachtet, das niedriger als das Ausgangsmaterial siedete und davon durch fraktionierte Destillation bei 10 Torr abgetrennt werden konnte. Das UV- ( $\lambda_{\max}$  = 286 m $\mu$ ) und IR-Spektrum (C=O-Valenzschwingung bei 1720/cm) der neuen Verbindung zeigten eine unkonjugierte Carbonylgruppe an. Außerdem wies das Keton eine terminale Doppelbindung (IR-Absorption bei 890, 1650 und 3080/cm) auf. Das thermische Isomerisationsprodukt ließ sich durch Erhitzen (Gleichgewicht am Sdp.<sub>760</sub>: 60% Pulegon und 40% Isomerisierungsprodukt) sowie auf basenkatalysiertem Wege wieder in das (+)-Pulegon (XI) überführen. Diese Ergebnisse machten wahrscheinlich, daß es sich bei dem neuen Keton um das bisher unbekannte (+)-iso-Isopulegon der Struktur II handelte. Eine Bestätigung dieser Annahme erbrachte die weiter unten diskutierte Rotationsdispersionsmessung.

Die LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion des iso-Isopulegons (II) führte zu einem Gemisch der 4 Alkohole III–VI. Ihre Identifizierung gelang auf dem Umweg über die Hydrierungsprodukte. Das hydrierte Alkoholgemisch enthielt nach gaschromatographischer Analyse alle Menthole<sup>3)</sup> der (1R)-Reihe, unter denen das Neoisomenthol (66% bzw. 61%) und das Menthol (VII) (25% bzw. 37%) den Hauptanteil darstellten, während das Isomenthol (IX) (5% bzw. 2%) und Neomenthol (1% bzw. 2%) einen untergeordneten Anteil ausmachten. Die Reduktion von II verlief demnach teilweise unter Konfigurationsumkehr. Eine ähnliche Beobachtung wurde schon früher<sup>4)</sup> am (+)-Iso-menthon (X) gemacht.



Die Hauptkomponente der Reduktionsprodukte von II konnte aus dem Gemisch über ihr 3,5-Dinitro-benzoat (Schmp. 90–91°) abgetrennt werden. Ihre Konstanten stimmen mit dem vor kurzem im japanischen Öl der *Mentha rotundifolia* L. entdeckten (+)-neiso-Isopulegol (VI)<sup>5)</sup> überein. Der chemische Beweis für die Struktur VI wurde durch katalytische Hydrierung zum Neoisomenthol (3,5-Dinitro-benzoat: Schmp. 100–101°) erbracht.

Mit besonderer Sorgfalt wurde die Reinigung und Charakterisierung von (–)-Isopulegol (III) vorgenommen, um reine Proben (–)-Isopulegon (I) zur Messung seiner Rotationsdispersion einsetzen zu können. Die bisher angewendete Oxydationsmethode

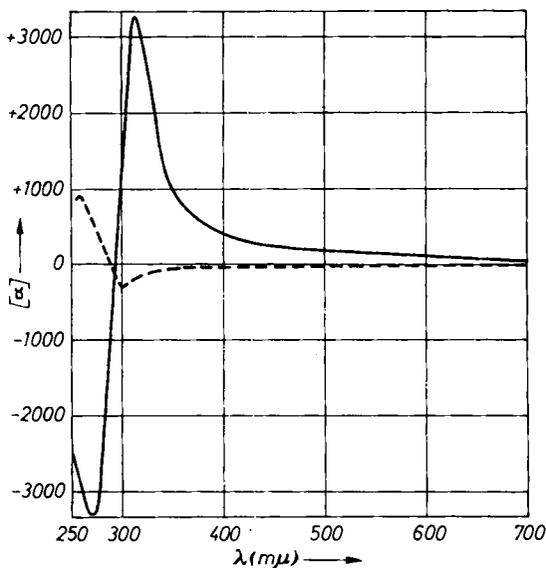
<sup>3)</sup> H. J. PETROWITZ, F. NERDEL und G. OHLOFF, J. Chromatogr. 3, 351 [1960].

<sup>4)</sup> W. HÜCKEL und CH. Z. KHAN CHEEMA, Chem. Ber. 91, 1970 [1958]; W. HÜCKEL, H. FELTKAMP und S. GEIGER, Liebigs Ann. Chem. 637, 12 [1960].

<sup>5)</sup> S. SHIMIZU, H. UEDA und N. IKEDA, Perfum. essent. Oil Rec. 1960, 637.

fürte zu einem mehr oder weniger stark verunreinigten Keton I<sup>6)</sup>. In unseren Händen erwies sich die JONES-Oxydation<sup>7)</sup> von III mit einer standardisierten<sup>8)</sup> Chromsäurelösung als die geeignete Methode zur Darstellung von sterisch einheitlichem (–)-Isopulegon (I).

Die Rotationsdispersionskurve (Abbild. 1) des Ketons I gibt einen relativ schwach negativen COTTON-Effekt und unterscheidet sich in ihrem Verlauf sehr deutlich von derjenigen des diastereomeren (+)-Isopulegons (II) mit einem stark positiven COTTON-Effekt, wobei ein ausgeprägter Gipfel<sup>9)</sup> bei  $[\alpha]_{325}^{\circ}$ : +5060° und ein Tal bei  $[\alpha]_{275}^{\circ}$ : –4520° in Isooctan gemessen wurde.



Abbild. 1. Rotationsdispersionskurven in Methanol von (–)-Isopulegon (I) (-----) und (+)-Isopulegon (II) (———)

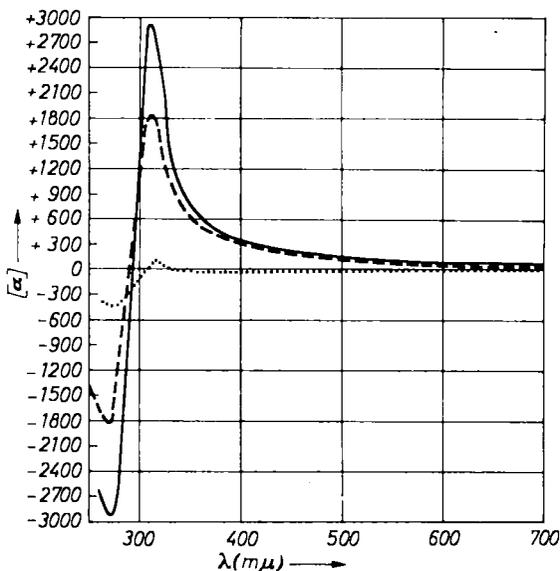
<sup>6)</sup> E. GILDEMEISTER und FR. HOFFMANN, „Die Ätherischen Öle“, Bd. I, 3. Aufl., S. 564, Verlag der Schimmel & Co AG, Miltitz 1928; J. L. SIMONSEN und L. N. OWEN, „The Terpenes“, Vol. I, 2. Aufl., S. 386, At the University Press, Cambridge 1947; E. GUENTHER, „The Essential Oils“, Vol. II, S. 404, D. Van Nostrand Comp., Inc., New York 1949. Über die exakte Drehung von Isopulegon (I) bestehen in der Literatur beträchtliche Meinungsverschiedenheiten. Es ist meist über positive Drehwerte berichtet worden, obwohl den bisher in der Natur aufgefundenen Präparaten auf Grund biogenetischer Überlegungen eine Linksdrehung zukommen sollte. Es ist daher wahrscheinlich, daß die früheren Beobachtungen an mehr oder weniger stark mit (+)-isopulegon (II) verunreinigten Proben gemacht worden sind. Die Drehungen sind zudem vom Lösungsmittel abhängig. Das beste Kriterium bietet die optische Rotationsdispersionskurve (Abbild. 1).

<sup>7)</sup> K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES und B. C. L. WEEDON, J. chem. Soc. [London] 1946, 39.

<sup>8)</sup> C. DJERASSI, R. R. ENGLE und A. BOWERS, J. org. Chemistry 21, 1547 [1956].

<sup>9)</sup> Zur Nomenklatur (*peak* = Gipfel; *trough* = Tal) s. C. DJERASSI, Optical Rotatory Dispersion: Applications to Organic Chemistry, McGraw-Hill Book Co., Kapitel 2, S. 14, New York 1960.

Zu Vergleichszwecken und speziell in Verbindung mit der Hydrierung von Keton II war es notwendig, die optischen Rotationsdispersionskurven (Abbild. 2)<sup>10)</sup> von reinem (-)-Menthon (VIII) und besonders (+)-Isomenthon (X) sicherzustellen. Der stark positive COTTON-Effekt des Hydrierungsproduktes von II erreichte nämlich nicht den hohen Wert (Abbild. 2) von reinem (+)-Isomenthon (X). Während der Hydrierung der terminalen Doppelbindung von II muß daher eine teilweise Konfigurationsumkehr am die Isopropylgruppe tragenden C-Atom unter Ausbildung des thermodynamisch bevorzugten Isomeren<sup>11)</sup> (-)-Menthon (VIII) eingetreten sein. Dieser Befund wurde durch das IR-Spektrum bestätigt, wonach sich das Hydrierungsprodukt des (+)-iso-Isopulegons (II) aus der Hauptmenge (+)-Isomenthon (X) neben einer geringen Menge (-)-Menthon (VIII) zusammensetzt.



Abbild. 2. Rotationsdispersionskurven in Methanol von (-)-Menthon (VIII) (.....), (+)-Isomenthon (X) (—) und vom Hydrierungsprodukt von II (---)

(+)-Isomenthon (X) kann in zwei Sesselformen vorliegen, in denen je eine Alkylgruppe axial und die andere äquatorial angeordnet ist. Einen positiven COTTON-Effekt kann nach der Octant-Regel<sup>12)</sup> nur dasjenige Konformere von X aufweisen, welches eine axiale Isopropylgruppe und eine äquatoriale Methylgruppe besitzt. Die

<sup>10)</sup> Beide in Fig. 7-2 (Optical Rotatory Dispersion<sup>9)</sup>, S. 105) abgebildeten Kurven beziehen sich auf geringfügig verunreinigtes Material. Die JONES-Oxydation<sup>7,8)</sup> erwies sich auch hier zur Darstellung der sterisch einheitlichen Ketone VIII und X aus ihren entsprechenden Alkoholen VII bzw. IX als eine brauchbare Methode.

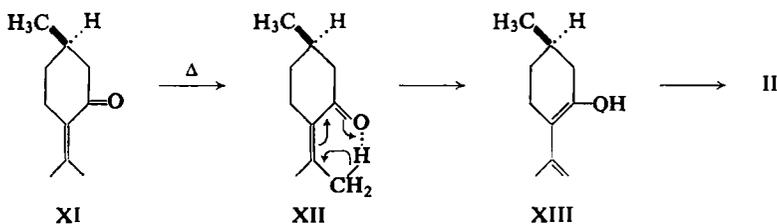
<sup>11)</sup> Äquilibrierungsversuche von reinem (-)-Menthon (VIII) und (+)-Isomenthon (X) in Gegenwart von Alkali gaben nach Rotationsdispersionsmessungen ein Produkt mit einem Gipfel bei  $[\alpha]_{312.5}$ : +907° und einem Tal bei  $[\alpha]_{277.5}$ : -921°.

<sup>12)</sup> C. DJERASSI<sup>9)</sup>, Kapitel 13, sowohl S. 106 als auch S. 187. W. MOFFITT, R. B. WOODWARD, A. MOSCOWITZ, W. KLYNE und C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. 83, 4013 [1961].

Anwesenheit geringer Mengen des anderen Konformeren ist jedoch dadurch nicht ausgeschlossen. Die gleiche Vermutung über die Stellung der Substituenten müssen wir auch beim (+)-iso-Isopulegon (II) anstellen.

Nach der Reaktionsweise von II, seinem spektralen Verhalten und auf Grund vergleichender Rotationsdispersionsmessungen besitzen die beiden Asymmetriezentren im neuen Keton II die gleiche absolute Konfiguration wie im bekannten (+)-Isomenthon (X), so daß dem (+)-iso-Isopulegon (II) die Struktur eines (+)-(1*R*,4*R*)-*cis*-1-Methyl-4-isopropenyl-cyclohexanons-(3)<sup>13)</sup> zugeordnet werden muß, während das diastereomere (-)-Isopulegon (I) ein (-)-(1*R*,4*S*)-*trans*-1-Methyl-4-isopropenyl-cyclohexanon-(3) darstellt.

Die Umlagerung von (+)-Pulegon (XI) in (+)-iso-Isopulegon (II) verläuft vermutlich ebenso wie die thermische Isomerisierung des Citrals<sup>14)</sup> zu den Isocitralen nach dem Prinzip einer Mehrzentrenreaktion (XII) und über die Zwischenstufe des Enols XIII.



Die Arbeiten an der Stanford-University wurden unterstützt durch die Stiftung No. CRTY-5061 vom NATIONAL CANCER INSTITUTE OF THE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, U. S. PUBLIC HEALTH SERVICE.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(+)-iso-Isopulegon (II) durch thermische Isomerisierung von (+)-Pulegon (XI): Das zu unseren Untersuchungen verwendete (+)-Pulegon (XI) wurde durch frakt. Destillation aus Poleiöl gewonnen: Sdp.<sub>10</sub> 86°;  $d_4^{20}$  0.9402;  $n_D^{20}$  1.4860;  $\alpha_D^{20}$  +22.41°; Ketongehalt nach Oximierung 100%; UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  253 m $\mu$ ;  $\epsilon = 14800$ <sup>15)</sup>. Das IR-Spektrum zeigt die charakteristische C=O-Valenzschwingung der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylgruppe bei 1690/cm mit der C=C-Frequenz einer konjugierten Isopropylidengruppe bei 1620/cm. Semicarbazon: Schmp. 167–168°<sup>16)</sup>;  $[\alpha]_D^{20}$  +60.20° ( $c = 1$ , in Chlf.). Die Retentionszeit für das Pulegon von 7 Min. 2 Sek. wurde an der 2-m-C-Säule (Perkin-Elmer, Modell 116) bei 190° und einer Strömungsgeschwindigkeit von 92 ccm Helium/Min. gemessen.

150 g Pulegon werden an einer 70 cm langen Siebbodenkolonne mit Dampfteilerkopf als Abnahmeeinrichtung unter Argon und bei 140 Torr 3 $\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dabei herrschte eine Bodentemperatur von 186° und eine Kopftemperatur von 168°. Unter einem Rückflußverhältnis von 1 : 10 wurden innerhalb von 22 Stdn. 125 g Destillat in einer Vorlage aufgefangen. Danach wies das Isomerisat folgende Konstanten auf:  $d_4^{20}$  0.9325;  $n_D^{20}$  1.4782;  $\alpha_D$ : +43.2°.

<sup>13)</sup> Die konfigurativen Bezeichnungen *R* und *S* sind im Sinne von R. S. CAHN, C. K. INGOLD und V. PRELOG, *Experientia* [Basel] **12**, 81 [1956], zu verstehen.

<sup>14)</sup> G. OHLOFF, *Tetrahedron Letters* [London] **11**, 10 [1960].

<sup>15)</sup> W. MENSCHICK, I. H. PAGE und K. BOSSERT, *Liebigs Ann. Chem.* **495**, 225 [1932].

<sup>16)</sup> O. WALLACH, *Liebigs Ann. Chem.* **365**, 244 [1909].

Im IR-Spektrum trat neben der Carbonylfrequenz des Pulegons bei 1690/cm eine zweite Carbonylbande geringerer Intensität bei 1720/cm auf. Außerdem war eine Schwächung der Bande bei 1620/cm eingetreten. Dafür erschien in diesem Bereich eine neue Absorptionsbande bei 1650/cm, die eine C=C-Valenzschwingung der terminalen Doppelbindung darstellt und in Zusammenhang steht mit den Banden bei 890/cm ( $\gamma$ CH) und 3080/cm ( $\nu$ CH).

Nach dem Gaschromatogramm machte das bei einer Retentionszeit von 5 Min. (Bedingungen s. bei der Beschreibung von I, II und XI) erscheinende Isomerisierungsprodukt 38% des thermisch behandelten Pulegons aus. Zur Trennung vom Ausgangsmaterial wurde das Isomerisat bei 10 Torr und unter einem Rücklaufverhältnis von 1:20 in einer 60 cm langen Füllkörperkolonne fraktioniert destilliert. Die über  $\alpha_D^{20}$ : +100° drehenden Fraktionen wurden dann nochmals an einer Ringspaltsäule aufgetrennt. Auf diese Weise erhielt man 60 g eines reinen Ketons, das im folgenden als (+)-*iso-Isopulegon* (II) identifiziert wird: Sdp.<sub>10</sub> 84°;  $d_4^{20}$  0.9303;  $n_D^{20}$  1.4700;  $\alpha_D^{20}$ : +134.3°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +144.36°. UV-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{\max}$  286 m $\mu$ ;  $\epsilon$  = 56; IR-Spektrum: C=O-Valenzschwingung bei 1720/cm. Terminale Doppelbindung durch sehr starke Absorption im Bereich der CH-Deformationsschwingung bei 890/cm mit Oberschwingung bei 1790/cm, der C=C-Valenzschwingung bei 1650 und der CH-Valenzschwingung bei 3080/cm.

Die Rotationsdispersionsmessung von II (Abbild. 1) wurde in Methanol ( $c$  = 0.10) vorgenommen:  $[\alpha]_{700}$ : +50°;  $[\alpha]_{589}$ : +100°;  $[\alpha]_{313}$ : +3260°;  $[\alpha]_{270}$ : -3340°;  $[\alpha]_{250}$ : -2460°. In Isooctan ( $c$  = 0.107) erscheint der Gipfel<sup>9)</sup> bei  $[\alpha]_{325}$ : +5060° und das Tal bei  $[\alpha]_{275}$ : -4520°.

Die Retentionszeit für das Keton II von 5 Min. wurde an der 2-m-C-Säule (Perkin-Elmer) bei 190° und einer Strömungsgeschwindigkeit von 92 ccm Helium/Min. gemessen. IR-spektroskopisch reines Keton II wies im Fraktogramm stets 19% Pulegon (XI) auf, dessen Existenz lediglich aus der Rückisomerisierung an der Säule stammen konnte. Daher wurden die den beiden Gipfeln entsprechenden Verbindungen aufgefangen. Das Substanzgemisch zeigte einen Drehwert von  $\alpha_D^{20}$ : +114°, was einem Gehalt von 19% Pulegon (XI) entspricht, wenn man dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton eine Drehung von +22.4° zugrunde legt.

*Semicarbazon*: Schmp. 157.5–158.5° (aus verd. Methanol)<sup>17)</sup>;  $[\alpha]_D^{20}$ : +184.70° ( $c$  = 1, in Chlf.).

*Phenylsemicarbazon*: Schmp. 129–130° (aus verd. Methanol);  $[\alpha]_D^{20}$ : +22.60° ( $c$  = 1, in Chlf.).

C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (285.4) Ber. C 71.32 H 8.05 N 14.53 Gef. C 71.54 H 8.12 N 14.73

*2,4-Dinitro-phenylhydrazon*: Schmp. 144–145° (aus verd. Methanol);  $[\alpha]_D^{20}$ : +248.00° ( $c$  = 1, in Chlf.).

*Basenkatalysierte Isomerisierung von (+)-iso-Isopulegon (II)*: 15 g Keton II wurden in 300 ccm einer  $n/2$  äthanol. KOH 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht und danach in 1 l Eiswasser gegossen. Die abgeschiedenen Anteile nahm man in Äther auf und erhielt so nach Abdampfen des Lösungsmittels 13.8 g Reaktionsprodukte, die nach der Auftrennung an einer Ringspaltsäule hauptsächlich in 2 Komponenten zerfielen:

1. Sdp.<sub>12</sub> 68–70°;  $d_4^{20}$  0.9191;  $n_D^{20}$  1.4471;  $\alpha_D^{20}$ : +10.82°<sup>18)</sup>. Die Fraktion bestand nach gaschromatographischer Analyse aus einer Verbindung, die mit authent. (+)-3-*Methylcyclohexanon* identisch war. Ausb. 3.8 g (26% d. Th.).

<sup>17)</sup> J. DOEUVRE, Bull. Soc. chim. France [4] 53, 589 [1933], isolierte aus dem Isopulegon neben der Hauptmenge eines bei 172–173° schmelzenden Semicarbazons ein Derivat mit dem Schmp. 156°, das er als ein Diastereomeres ansprach. Vgl. dazu die Diskussion von J. SFIRAS, Recherches 1952, 22 nach Ber. Variochem. VVB Schimmel Miltitz Bz. Leipzig äther. Öle, Riechstoffe usw. 1954, 102.

<sup>18)</sup> O. WALLACH, Liebigs Ann. Chem. 289, 340 [1896]; J. KONDAKOW und J. SCHINDELMEISER, J. prakt. Chem. [2] 61, 480 [1900].

2. Sdp.<sub>12</sub> 95–98°;  $d_4^{20}$  0.937;  $n_D^{20}$  1.4752;  $\alpha_D^{20}$ : +4.89°. Das IR-Spektrum dieser Fraktion stimmte mit der Aufnahme von *Pulegon* (XI) überein. Ausb. 9.6 g (64% d. Th.).

*Thermische Isomerisierung von (+)-iso-Isopulegon (II)*: 5 g Keton II wurden unter reinem Argon bei 752 Torr unter Rückfluß gekocht. Nach 2stdg. thermischer Behandlung zeigte das Gaschromatogramm eine Zusammensetzung von 40.8% *Keton II* und 59.2% *Pulegon* (XI). Das gleiche Ergebnis wurde an Isomerisaten nach 4 und 9 Std. beobachtet.

Der Drehwert des Isomerisats betrug  $\alpha_D^{20}$ : +64.8°. Das entspricht einem Gehalt von 39% II, wenn für das beigemengte *Pulegon* (XI) eine Drehung von  $\alpha_D^{20}$ : +22.41° angenommen wird. Dieses Ergebnis stimmt mit dem Gaschromatogramm gut überein.

*(+)-neoiso-Isopulegol (VI) aus (+)-iso-Isopulegon (II)*: Die Lösung von 10 g Keton II in 30 ccm absol. Äther ließ man unter reinem Stickstoff während 1 Stde. bei 0° einer mechanisch stark gerührten Suspension aus 0.7 g  $\text{LiAlH}_4$  in 50 ccm absol. Äther zutropfen. Nach 1stdg. Nachrühren unter Rückfluß zersetzte man den Komplex durch langsames Zugeben einer gesätt.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 9.8 g Reaktionsprodukte erhalten, die noch etwa 10% Keton enthielten. Nach gaschromatographischer Abtrennung der Carbonylverbindung hatte das Alkoholgemisch folgende Konstanten: Sdp.<sub>9</sub> 88–89°;  $d_4^{20}$  0.9270;  $n_D^{20}$  1.4772;  $\alpha_D^{20}$ : +8.90°.

Das Fraktogramm zeigte 2 Hauptkomponenten, die aus 66% *(+)-neoiso-Isopulegol* (VI) und 25% *(-)-Isopulegol* (III) bestanden. Der größte Anteil des Alkoholgemisches wurde in das bei 90–91°<sup>5)</sup> schmelzende und  $[\alpha]_D^{20}$ : -24.10° ( $c = 1$ , in Äthanol) drehende 3.5-Dinitrobenzoat übergeführt. Durch 1stdg. Verseifung des Esters in siedender 2*n* äthanol. KOH wurde der einheitliche *Alkohol VI* folgender Konstanten erhalten:  $d_4^{20}$  0.9362;  $n_D^{20}$  1.4781;  $\alpha_D$ : +3.73°.

Zum Vergleich mit bekannten Verbindungen wurde eine kleine Probe des ungesättigten *Alkoholgemisches* in Methanol unter der katalyt. Wirkung von Raney-Nickel bis zur Aufnahme von 1 Mol. *Wasserstoff* hydriert. Das gesättigte flüssige Alkoholgemisch zeigte die Konstanten:  $d_4^{20}$  0.912;  $n_D^{20}$  1.4650;  $\alpha_D$ : -5.1°. Die gaschromatographische Analyse des Gemisches<sup>19)</sup> an einer 2-m-K-Säule (Polyäthylenglykol 1500, Perkin-Elmer) bei 1.8 atü, 150° und einer Strömungsgeschwindigkeit von 50 ccm Helium/Min. zeigte in Verbindung mit dem IR-Spektrum: 66% *(+)-Neoisomenthol*, 25% *(-)-Menthol* (VII), 5% *(+)-Isomenthol* (IX) und 2% *(+)-Neomenthol*.

In einem zweiten Versuch wurde der  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktionsansatz zur restlosen Umsetzung von Keton II 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das Keton war dabei auf Kosten eines höheren Gehalts (37%) an *(-)-Isopulegol* (III) verschwunden. Die katalyt. Hydrierung des ungesättigten Alkoholgemisches ( $\alpha_D$ : -6.3°) führte zu einem Mentholgemisch ( $d_4^{20}$  0.900;  $n_D^{20}$  1.4607;  $\alpha_D$ : -13.72°), das nach Auswertung<sup>19)</sup> von Fraktogramm und IR-Spektrum aus 60% *(+)-Neoisomenthol*, 37% *(-)-Menthol* (VII), 1% *(+)-Isomenthol* (IX) und 1% *(+)-Neomenthol* bestand.

*(+)-Neoisomenthol aus (+)-neoiso-Isopulegol (VI)*: 2 g über sein 3.5-Dinitrobenzoat gereinigter *Alkohol VI*, in 20 ccm Methanol gelöst, nahm unter den Bedingungen der katalyt. Hydrierung bei Normaldruck und Raumtemp. in einer Schüttelzelle in Gegenwart von 150 mg Raney-Nickel innerhalb von 20 Min. die zur Absättigung von 1 Doppelbindung benötigte Menge *Wasserstoff* auf.

<sup>19)</sup> Wir danken Herrn Dr. FARNOW (Holzminden) für die gaschromatographische und IR-spektroskopische Auswertung des Mentholgemisches. Zur Methode vgl. S. MIGNAT, H. FARNOW und F. PORSCH, *Berichte Dragoco* 1961, 182. Außerdem Fußnoten 3 und 4.

Nach der Aufarbeitung durch Destillation wurde das Hydrierungsprodukt in Pyridin mit 3,5-Dinitro-benzoylchlorid versetzt. Das aus Acetonitril umkristallisierte 3,5-Dinitro-benzoat schmolz bei 100–101°.

(–)-*Isopulegon* (I) aus (–)-*Isopulegol* (III): Unseren Untersuchungen stand ein (–)-*Isopulegon* (III) zur Verfügung, das wir durch Cyclisation<sup>17)</sup> von (+)-Citronellal mit Acetanhydrid und anschließender Verseifung des Isopuleglylacetats gewonnen hatten. Zur weiteren Reinigung wurde der Alkohol III in das Magnesiumsalz seiner Phthalestersäure<sup>20)</sup> übergeführt: Schmp. 156–159°;  $[\alpha]_D^{27}$ : +20.5° ( $c = 1.54$ , in Chlf.). Durch Veresterung des Salzes mit Säuren und durch Kristallisation aus Hexan/Essigsäure erhielt man die reine *Phthalestersäure*<sup>20)</sup> des *Isopulegols* (III): Schmp. 101–102°;  $[\alpha]_D^{25}$ : –22.3° ( $c = 0.92$ , in Äthanol);  $[\alpha]_D^{25}$ : –9.4° ( $c = 1.485$ , in Chlf.).

3.5 g der Phthalestersäure wurden, in einer Lösung aus 1.2 g NaOH in 15 ccm Wasser gelöst, durch 3stdg. Erhitzen unter Rückfluß verseift und der Alkohol III aus dem Reaktionsgemisch mit Äther extrahiert. Nach der Destillation bei 95–100°/16 Torr wurde das *Isopulegol* (III) zuletzt durch präparative Gaschromatographie an einer polaren Ucon-Säule bei 150° in dem Gerät Beckman Megachrom gereinigt, wobei Helium als Trägergas diente:  $n_D^{25}$  1.4695;  $[\alpha]_D^{25}$ : –7.6° ( $c = 1.12$ , in Chlf.).

Das IR-Spektrum zeigte die Banden der terminalen Doppelbindung bei 890, 1638 und 3080/cm.

Zur weiteren Charakterisierung wurden 0.25 g dieses *Isopulegols* (III) bei Raumtemp. und Normaldruck in Gegenwart von 40 mg eines 5-proz. Palladiumkatalysators auf Tierkohle bis zur Aufnahme von einem Mol. *Wasserstoff* hydriert, wozu 1½ Stdn. benötigt wurden. Nach Destillation des Hydrierungsproduktes erhielt man 0.21 g reines (–)-*Menthol* (VII) vom Schmp. 40–42°.

0.3 g (–)-*Isopulegol* (III) wurden in 15 ccm gereinigtem Aceton bei 15° mit dem standardisierten Chromsäure-Oxydationsgemisch<sup>8)</sup> nach JONES und Mitarbb.<sup>7)</sup> behandelt, bis nach 15 Min. eine orange Färbung der Reaktionslösung bestehen blieb. Danach wurde mit Wasser verdünnt, mit Äther extrahiert und mit Wasser bis zur Neutralität gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgetrieben und der Rückstand destilliert. Auf diese Weise erhielt man 0.22 g reines (–)-*Isopulegon* (I)<sup>6)</sup> folgender Konstanten: Sdp.<sub>0.4</sub> 60–65°;  $[\alpha]_D^{25}$ : –13.5° ( $c = 1.04$ , in Chlf.);  $\lambda_{\max}$  286 m $\mu$ ,  $\epsilon = 46$ .

IR-Spektrum: 1712/cm ( $\omega C=O$ ); 1640/cm ( $\omega C=C$ ) und 894/cm ( $\gamma CH$ ).

Die Retentionszeit für I von 5 Min. 27 Sek. wurde an der 2-m-C-Säule (Perkin-Elmer, Modell 116) bei 190° und einer Strömungsgeschwindigkeit von 92 ccm Helium/Min. gemessen.

Die Messung der Rotationsdispersion wurde in einem selbst-registrierenden Rudolph-Spektropolarimeter<sup>21)</sup> im 5-cm-Rohr ausgeführt.

Spezif. Drehungen von Keton I in Methanol ( $c = 0.105$ ):  $[\alpha]_{700}$ : 0°;  $[\alpha]_{589}$ : –9°;  $[\alpha]_{305}$ : –333°;  $[\alpha]_{260}$ : +904°;  $[\alpha]_{255}$ : +856°. Die Rotationsdispersionskurve von (–)-*Isopulegon* (I) zeigt Abbild. 1.

(–)-*Menthon* (VIII) und (+)-*Isomenthon* (X): 0.312 g (–)-*Menthol* (VII)<sup>22)</sup>, Schmp. 41.5–42.5°,  $[\alpha]_D^{25}$ : –48° (in Chlf.), wurden in 20 ccm Aceton mit dem standardisierten Chromsäure-Oxydationsgemisch genauso behandelt wie oben *Isopulegol* (III), bis innerhalb von

<sup>20)</sup> R. H. PICKARD, H. HUNTER und H. SMITH DE PENNINGTON, J. chem. Soc. [London] 117, 1248 [1920], fanden für das Magnesiumsalz der Phthalestersäure den Schmp. 111° (Hexahydrat),  $[\alpha]_D$ : +18° (in Äthanol).

<sup>21)</sup> H. RUDOLPH und R. BRUCE, J. opt. Soc. America 49, 1127 [1959].

<sup>22)</sup> Für die freundliche Überlassung des Ausgangsmaterials danken wir Herrn Dr. Y. R. NAVES, Genf.

20 Min. eine anhaltende orange Färbung der Reaktionslösung eingetreten war. Nach der üblichen Aufarbeitung zeigte das IR-Spektrum des Oxydationsproduktes keine Absorptionen der Hydroxylgruppe, sondern eine starke Carbonylbande bei 1706/cm. Außerdem konnten die charakteristischen IR-Banden des *Menthons* (Aufnahme der reinen Flüssigkeit) beobachtet werden: 1366 (m), 1202 (m), 1094 (w), 1045 (w), 995 (w) und keine Bande bei 1079/cm. Im gleichen Bereich zeigt das (+)-Isomenthon (X) Banden bei 1366 (w), 1202 (w), 1079 (w) und 979 (w), jedoch keine Absorptionen bei 1094 und 955/cm. Zur Messung der Rotationsdispersion (Abbild. 2) wurde (-)-Menthon (VIII) in Methanol ( $c = 0.188$ ) gelöst:  $[\alpha]_{700}^0: -10^\circ$ ;  $[\alpha]_{589}^0: -11^\circ$ ;  $[\alpha]_{317.5}^0: +96^\circ$ ;  $[\alpha]_{277.5}^0: +441^\circ$ ;  $[\alpha]_{265}^0: +388^\circ$ .

0.288 g (+)-*Isopulegon* (II) in 15 ccm Methanol wurden bei 22° und Normaldruck mit 23 mg eines 5-proz. Palladiumkatalysators auf Tierkohle solange hydriert, bis innerhalb von 30 Min. 1 Mol. *Wasserstoff* absorbiert war. Danach filtrierte man den Katalysator ab, dampfte das Lösungsmittel unter reduziertem Druck über eine Vigreux-Kolonnen ab und destillierte den Rückstand bei 7 Torr/80–85° (Badtemp.). Das Hydrierungsprodukt (0.196 g) enthielt eine IR-Bande bei 1704/cm ( $\omega C=O$ ). Die Aufnahme zeigte weiterhin das Verschwinden der terminalen Doppelbindung von II an. Nach genauer Auswertung des IR-Spektrums wurden dort neben den Absorptionen des *Ketons X* auch die charakteristischen Banden des (-)-*Menthons* (VIII) beobachtet. Die unmittelbar danach gemessene Rotationsdispersionskurve des Hydrierungsproduktes (Abbild. 2) in Methanol ( $c = 0.165$ ) zeigte folgende Werte:  $[\alpha]_{589}^0: +65^\circ$ ;  $[\alpha]_{312}^0: +1835^\circ$ ;  $[\alpha]_{270}^0: -1855^\circ$ ;  $[\alpha]_{250}^0: -1375^\circ$ . Da der Cotton-Effekt nicht die Gipfelhöhe (Abbild. 2) von reinem (+)-Isomenthon (X) erreichte, enthält das Hydrierungsprodukt von II eine geringe Menge an (-)-Menthon (VIII) als Verunreinigung.

(+)-*Isomenthol* (IX)<sup>23)</sup>, Schmp. 82°,  $[\alpha]_D^{20}: +24^\circ$  (Äthanol), wurde in der gleichen Weise oxydiert, wie oben bei (-)-Menthon und (-)-Isopulegol beschrieben. Das danach erhaltene reine (+)-*Isomenthon* (X) ist nach dem IR-Spektrum frei von Hydroxyverbindungen und zeigt eine starke Absorption der Carbonylgruppe bei 1706/cm. Die restlichen charakteristischen Banden, die X vom Keton VIII unterscheiden, sind im vorstehenden Abschnitt aufgeführt.

Die Rotationsdispersion (Abbild. 2) von (+)-Isomenthon (X) wurde in Methanol ( $c = 0.132$ ) gemessen:  $[\alpha]_{700}^0: +60^\circ$ ;  $[\alpha]_{589}^0: +86^\circ$ ;  $[\alpha]_{312.5}^0: +2905^\circ$ ;  $[\alpha]_{270}^0: -2943^\circ$ ;  $[\alpha]_{260}^0: -2635^\circ$ .

23) Herr Professor J. READ, St. Andrews, stellte uns freundlicherweise (+)-Isomenthol zur Verfügung, wofür wir bestens danken.