Stereoisomere Menthole;

von

J. Kondakow.

Für den sekundären hydroaromatischen Alkohol-Menthol werden theoretisch acht Stereoisomere angenommen, von denen gegenwärtig aber nur fünf bekannt sind.

Von ihnen ist das sogenannte natürliche l-Menthol mit seinen vielen und gründlich untersuchten Derivaten am meisten bekannt. Bei der Substitution des Hydroxylwasserstoffs oder der ganzen Hydroxylgruppe des Menthols durch irgend welche einwertige Elemente Cl, Br oder Atomgruppen OR werden bekanntlich Derivate mit Linksdrehung in dem Falle erhalten, wenn das Drehungsvermögen des Methols selbst durch die ersetzende Gruppe entweder ganz aufgehoben, oder in entgegengesetzter Richtung verändert wird, wenn weiter dabei eine Umwandlung in andere Stereoisomere oder endlich eine tiefere chemische Umänderung stattfindet. Vielfache gegenwärtig bekannte Tatsachen zeigen, daß bei der Bereitung verschiedener Derivate des l-Menthols sowohl stereochemische als auch chemische Isomerisation beobachtet werden, welche die feste Grundlage zum Entstehen neuer Derivate geben, welche nicht mehr dem sekundären, sondern dem tertiären Menthol entsprechen.

Nach Annahmen, die schon längst von verschiedenen Forschern ausgesprochen wurden, erscheint als intermediäres Stadium einer derartigen Umwandlung das d-Menthol, der Antipode des l-Menthols, in welchem das Hydroxyl oder die ihn ersetzende Gruppe X in anderer Beziehung zum Wasserstoff der Isopropylgruppe steht, d. h. in einer Lage, welche zur Entstehung von Menthen, das dem d-Menthol entspricht, günstiger ist.

Diese Erklärung kann man nicht als befriedigend anerkennen, weil eine ganze Reihe von Tatsachen dem widersprechen.

Das aus dem beständigen l-Menthol erhaltene Menthen

hat den Bau A_3 aber nicht A_2 , wie es zu erwarten wäre, wenn sich im l-Menthol tatsächlich das Hydroxyl und der Wasserstoff bei der Isopropylgruppe in einer Antistellung zu einander befänden. Andererseits ist das d-Menthol, wie jetzt bekannt ist, durchaus nicht so unbeständig, wie man annahm.

Dieses d-Menthol wurde bekanntlich von uns durch Reduktion des Ketons, welches im Buccoblätteröl (*Barosma betulina*) enthalten ist, gewonnen. Nach den neusten Untersuchungen, welche in meinem Laboratorium von Herrn Dessler ausgeführt wurden, besteht dieses Öl aus a) Dipenten und Limonen, b) einem Keton mit sehr bedeutendem Drehungsvermögen $\alpha_D = 51^\circ$ für die bei 10 mm bei 86° siedende Fraktion, c) freiem und an eine feste Säure, Schmelzpunkt 94° , gebundenem Diosphenol. Das Keton kann aus dieser Ölsorte nur äußerst schwer rein abgeschieden werden, erstens schon deswegen, weil es sehr unbeständig ist; es verändert bei den verschiedenen Operationen seine optischen Eigenschaften; zweitens ist das Isolieren derselben aus den anderen Bestandteilen des Öls mit großen Schwierigkeiten verknüpft und langwierig.

Bedeutend leichter kann man dieses Keton aus der andern Ölsorte von *Barosma serratifolia* abscheiden, es ist ärmer an freiem und gebundenem Diosphenol.

Die Frage über die Konstitution dieses Ketons fürs erste unberücksichtigt lassend, erwähne ich nur, daß es ein flüssiges, sogar in der Kälte nicht festwerdendes Oxim gibt, weiter gibt es ein seideartig glänzendes kristallinisches Hydrazid vom Schmelzp. 80° und zwei feste Semicarbazone, das eine in Alkohol schwer löslich vom Schmelzp. 180° und das andere in Alkohol leichter löslich vom Schmelzp. 123° .

Aus dem ersten Semicarbazon wurde durch Bearbeiten mit Schwefelsäure ein stark invertiertes Keton mit folgenden Eigenschaften gewonnen:

Siedetemperatur bei 10 mm $85,5^\circ$ – 86° , $d_{19,5} = 0,897$,

$[\alpha]_D = -22,3^\circ$, $n_D = 1,45169$, $MR = 46,28$.

Bei der Reduktion dieses Ketons in methylalkoholischer Lösung vermittelt Natrium entsteht d-Menthol, welches schon früher beschrieben wurde¹⁾, es stellt augenscheinlich einen echten

¹⁾ Dies. Journ. [2] 54, 433 (1896).

Antipoden des l-Menthols vor, obgleich es uns noch nicht gelungen ist, es mit dem Drehungsvermögen zu erhalten, welches ganz diesem letzteren entspricht.

Gegenwärtig besitzen wir von diesem seltenen Präparate annähernd 200 g. Die Haloidanhydride dieses Menthols sind alle rechtsdrehend; wie beim l-Menthol so werden auch hier bei ihrer Gewinnung stereochemische und chemische Isomerisationen beobachtet, infolgedessen entstehen auch aus dem d-Menthol unbeständige und beständige Haloidanhydride. Unter den ersteren befinden sich hauptsächlich Derivate des tertiären Menthols, die anderen bestehen aus beständigen rechtsdrehenden echten Derivaten des d-Menthols.

Das Menthen, welches aus diesem Menthol und seinen Derivaten erhalten wird, ist rechtsdrehend. Auf diese Weise ergibt sich, daß das d-Menthol in der Tat nicht die ihm zugeschriebenen Eigenschaften besitzt und die Annahmen, welche von verschiedenen Forschern über die stereochemische Beziehung des Hydroxyls zum Wasserstoff bei der Isopropylgruppe ausgesprochen worden sind, finden keine genügende tatsächliche Bestätigung.

Außer dem oben beschriebenen d-Menthol ist noch ein anderes rechtsdrehendes Menthol bekannt, welches zuerst von Beckmann¹⁾ erhalten und von ihm Isomenthol benannt wurde.

Dieses d-Isomenthol wird in geringen Mengen bei der Reduktion sowohl des l- als auch des d-Menthons zusammen mit dem d-Menthol erhalten. In größerer Menge wird es aus dem d-Menthylamin (Hermann, Ihssen, Beckmann) erhalten, das letztere wird seinerseits entweder aus dem Menthonoxim oder aus dem l-Menthon nach Leuckart gewonnen. Nach den Versuchen, welche von Hrn. Skworzow in unserem Laboratorium ausgeführt wurden, wird auch das d-Menthon mit dem Drehungsvermögen $(\alpha)_D = +26,91^\circ$ nach dem Verfahren von Leuckart zu d-Formylmenthylamin vom Schmelzpt. $117^\circ - 118^\circ$, $(\alpha)_D = +154,47^\circ$ mit einer geringen Beimengung von l-Amin reduziert.

Dieses d-Isomenthol unterscheidet sich von unserem d-Menthol durch seine höhere Schmelztemperatur von $83,5^\circ - 84^\circ$

¹⁾ Dies. Journ. [2] 55, 14 (1897).

und geringeres spez. Drehungsvermögen $(\alpha)_D = +25,64^\circ$ bis $+27,07^\circ$; es wird zu d-Menthon oxydiert, welches ein d-Oxim gibt. Da eine bequeme Methode zur Darstellung dieses d-Isomenthols in größerer Menge fehlt, so sind seine Derivate fürs erste noch nicht untersucht worden.

Ungeachtet dieses Mangels kann man annehmen, daß es eines der theoretisch gefolgerten stereoisomeren Menthole sein wird, welches seinen optischen Eigenschaften nach eine intermediäre Lage zwischen den beiden oben erwähnten Antipoden des Menthols einnehmen wird, es wird aber dem d-Stereoisomeren näher stehen.

Ein anderes ebensolches intermediäres Isomenthol mit l-Drehungsvermögen, welches aber dem l-Antipoden näher stehen wird, kann vorausgesetzt werden. Solch ein Menthol kann vielleicht durch Reduktion des Iso-l-Menthons erhalten werden. Derivate dieser beiden Isomenthole (Haloidanhydride, Amine) werden sich wahrscheinlich als ähnlich oder identisch mit den Derivaten erweisen, deren Bildung in bestimmten Mengen vorausgesetzt werden muß bei der Überführung so wohl des l- als auch des d-Menthols besonders in Haloidanhydride. Diese Derivate werden in bezug auf die Derivate des d- und l-Menthols ein intermediäres Drehungsvermögen besitzen und beim Abspalten der Elemente H X Menthene mit gleichfalls intermediärem Drehungsvermögen ergeben.

Was die Stereokonstitution dieser beiden Isomenthole anbelangt, so kann in Ermangelung von Tatsachen für das erstere noch keine zweifellos abgeschlossene Annahme ausgesprochen werden, jedenfalls unterliegt es keinem Zweifel, daß in diesen beiden Mentholen die Lage der asymmetrischen Kohlenstoffatome eine andere ist, als im l- und d-Menthol.

Die übrigen vier Menthole werden entweder racemische oder nichtracemische Menthole vorstellen. Von diesen Mentholen sind jetzt drei bekannt.

Optisch inaktives Menthol wurde zuerst von Kremers¹⁾ aus optisch inaktivem Menthen erhalten, es hatte den Schmelzpt. 29° — 31° , mit diesem wird wahrscheinlich das vor kurzem von

¹⁾ Amer. chem. Journ. 18, 762 (1896).

Brünel¹⁾ nach dem Verfahren von Sabatier-Senderens aus Thymol erhaltene sogenannte β -Thymomenthol von dem Schmelzp. 28° und der Siedetemp. 217° identisch sein, falls das letztere in der Tat kein Drehungsvermögen besitzt.

Ein anderes optisch inaktives Menthol wurde von Beckmann²⁾ erhalten.

Das dritte flüssige optisch inaktive Menthol wurde im Laboratorium von Wislicenus von Baehr dargestellt³⁾, es wurde von ihm für ein besonderes stereoisomeres l-Menthol gehalten. Allein sowohl die physikalischen als auch chemischen Eigenschaften dieses Menthols stehen eher den Eigenschaften des tertiären, jetzt schon synthetisch dargestellten, als denen des sekundären Menthols nahe.

Besonders scharf tritt hervor die Unfähigkeit des Menthols von Baehr, ähnlich wie bei den tertiären Alkoholen überhaupt, ein Urethan zu bilden und die Leichtigkeit, mit welcher es Wasser abspaltet und wobei ein Menthen entsteht, welches optisch inaktiv ist und kein festes Nitrosochlorid gibt.

In unserem Laboratorium konstatierte Herr Schindemeiser, bei seinen Untersuchungen des tertiären Menthols, welches nach unserem Verfahren⁴⁾ und nach der Methode von Reyhler dargestellt war, daß es so wie der Alkohol von Baehr kein Urethan gab, beim Stehen mit Carbanil Wasser abspaltet und ein Menthen von der Siedetemperatur 170° – 175° , $d_{20/4} = 0,812$, $n_D = 1,45627$ gibt; es ist optisch inaktiv, bildet durchaus kein festes Nitrosochlorid sondern nur ein flüssiges. Dieses letztere ist für das erstere gar nicht untersucht; nach unseren Beobachtungen unterscheidet es sich durch verschiedene Eigenheiten von dem festen Nitrosochlorid. So destilliert es mit Wasserdampf ohne wirkliche Veränderung über, es ist nicht im Stande, leicht den Chlorwasserstoff ab-

¹⁾ Compt. rend. 140, 252 (1905); 137, 1268 (1903); Bull. soc. chim. [3] 33, 269; 34, 500; 35, 569 (1905).

²⁾ Dies. Journ. [2] 55, 30 (1897).

³⁾ Über die Synthese eines inaktiven Menthens. Leipzig 1898.

⁴⁾ Bei der Darstellung des tertiären Menthols aus Jodwasserstoffmenthen mittels Ag_2O wurde beobachtet, daß das Menthen, welches sich neben dem Menthol bildet, rechtsdrehend ist. Dies hängt von der nicht vollständigen Umwandlung des Ausgangsmenthens in das Jodid ab.

zuspalten (beim Erwärmen mit Natriumalkoholat, mit essigsauren Salzen in essigsaurer Lösung, mit alkoholischer Kalilösung), folglich wandelt es sich nicht glatt in Nitrosomenthen um, teilweise darum, weil es sich dabei nicht verändert, teilweise aber eine tiefgehende Umänderung erfährt. Dieses flüssige Nitrosochlorid geht bei 11 mm bei 128° — 152° über, nach dem Bearbeiten mit Chlorwasserstoff in ätherischer Lösung destilliert es bei 128° — 140° . Weder das Nitrosochlorid noch seine nach dem Bearbeiten mit Alkalien erhaltenen Produkte sind optisch aktiv.

Das oben beschriebene flüssige Nitrosochlorid unterscheidet sich scharf durch seine Eigenschaften vom festen, welches hauptsächlich von Kremers und seinen Schülern untersucht worden ist. Nach unseren Untersuchungen ergab sich, daß das feste Nitrosochlorid nicht mit Wasserdämpfen überdestilliert; dabei spaltet sich Chlorwasserstoff in so bemerkbaren Mengen ab, daß der Schmelzpunkt bis auf 110° sinkt. Die von verschiedenen Forschern beobachtete Verschiedenheit der Schmelztemperatur der Nitrosochloride hängt wahrscheinlich davon ab, daß sie ein Gemenge von Mono- und Dinitrosochlorid und deren Spaltungsprodukte vorstellen.

Die angeführte Verschiedenheit des festen und flüssigen Nitrosochlorids zeigte sich als bequemes Mittel zur Trennung ihrer Gemenge, welche aus den bekannten Menthenen mit so verschiedenem Drehungsvermögen entstehen. In allen den Fällen ergab es sich, daß das flüssige Nitrosochlorid, welches sich neben dem festen bildet, sehr ähnlich ist dem flüssigen Nitrosochlorid, welches aus dem dem tertiären Menthol entsprechenden Menthen¹⁾ entsteht. Obwohl wir so ein recht einfaches Verfahren zum Trennen des Nitrosochlorids gefunden haben, so konnten wir doch nicht die Natur dieses flüssigen Nitrosochlorids feststellen, weil es sehr schwierig andere charakteristische Verbindungen gibt. Weder durch alko-

¹⁾ Bei einer Gelegenheit fanden wir, daß ein flüssiges Nitrosochlorid nach dem Bearbeiten mit alkoholischer Kalilauge + $4,5^{\circ}$ nach rechts drehte; dieses hing wahrscheinlich entweder von einer Beimengung des festen, noch nicht genügend abgeschiedenen Nitrosochlorids oder anderen unbekannten Beimengungen ab.

holische Kalilauge, noch durch essigsäure Salze oder Anilin wird der Chlorwasserstoff ganz abgespalten.

Zu Baehrs Menthol zurückkehrend, kann man nicht umhin, zu bemerken, daß, nach den oben angeführten Tatsachen zu urteilen, es in der Tat sehr ähnlich dem tertiären Menthol ist, andererseits stimmten auf den ersten Blick eine ganze Reihe anderer Beobachtungen mit der Annahme nicht überein.

Erstens unterliegt der Ketoncharakter des isomeren Menthenons von Kremers, des ungesättigten Ketons 3-Methyl-6-Isopropyl- Δ_2 -Keto-R-Hexen, von Callenbach¹⁾ synthetisch erhalten aus den Säuren von Hagemann²⁾, keinem Zweifel, wenn wir nach der Fähigkeit desselben, ein festes Oxim mit wenn auch noch unbekanntem Schmelzpunkt zu bilden, urteilen.

Nur muß hier bemerkt werden, daß Baehr, welcher die Ergebnisse von Hagemann und Callenbach nachprüfte und größere Mengen dieses Ketons in Händen hatte, keine Derivate desselben darstellte und untersuchte. So blieb es unaufgeklärt, ob das Oxim von Callenbach ein Derivat eines tatsächlich ungesättigten Ketons darstellte, oder ob nicht infolge einer Beimengung im ungesättigten Keton ein Additionsprodukt des Hydroxylamins zu einer anderen Verbindung, z. B. eines ungesättigten Alkohols entstand.

Wenn die Säure von Hagemann nicht ein Gemenge der β - und δ -Ketosäure vorstellt, wie es dieser Forscher selbst annimmt, und nicht eine β -Ketosäure mit den Funktionen eines Enols und Ketons ist, wie es Callenbach und Knövenagel annehmen, sondern eine δ -Ketosäure ist, welche in der alkalischen Lösung erst enolisiert wird, wie es in letzterer Zeit von Raabe-Rahm³⁾ und Merling⁴⁾ bewiesen wurde, so kann das Menthol von Baehr⁵⁾, einem neuen sekundären Alkohol, dem Orthocymol entsprechen, obgleich kaum die Eigenschaften dieses Alkohols den Eigenschaften des tertiären Alkohols so nahe stehen werden. Wenn der Alkohol von Baehr bei einer Nachprüfung sich in der Tat als tertiärer erweisen wird, so

¹⁾ Ber. 38, 939 (1905).

²⁾ Ber. 38, 979 (1905).

³⁾ Ber. 38, 939 (1905).

⁴⁾ Ber. 38, 979 (1905).

⁵⁾ Baehr hat nicht die Oxydationsprodukte seines Alkohols untersucht.

muß aus der Säure von Hagemann bei der Einführung der Isopropylgruppe vermittelt Isopropyljodid und Natrium nicht eine Substitution in der Säuregruppe, wie angenommen wird, sondern eine Addition $(\text{CH}_3)_2\text{CHNaJ}$ zur Carbonylgruppe stattfinden, ganz analog den metallorganischen Verbindungen (Magnesium, Zink), welche zu den cyklischen und acyklischen Ketonen addiert werden. Bevor die angeführten unverständlichen Widersprüche durch die Untersuchungen von Raabe-Rahm und Merling nicht aufgeklärt werden, ist es gestattet zu konstatieren, daß nicht einer der bekannten sekundären Alkohole des Para- und Metamenthans dem Alkohol von Baehr ähnlich sind.

Wenn Baehrs Menthol keinem aller aufgezählten Menthole mit Ausnahme des tertiären entspricht, so steht er auch dem optisch inaktiven flüssigen Menthol nicht nahe, welches wir durch Reduktion des Diosphenols erhalten haben.

Dieses Menthol siedet bei $214,5^\circ$ — 216° (759 mm) und 98° — $100,5^\circ$ (12 mm); $d_{20} = 0,9052$; $n_D = 1,464456$; $\text{MR} = 47,5956$.

Beim Abkühlen erstarrt es zu einer glasigen Masse und gibt durch das optisch inaktive Jodid ein optisch inaktives Menthen von der Siedetemp. 168° — 169° ; $d_{19,80}^{40} = 0,8264$; $\text{MR} = 45,73$. Mit diesem, dem von Baehr nicht ähnlichen Menthol ist das sogenannte α -Thymomenthol von Brunel ähnlich, für dasselbe fand der Autor die Siedetemp. $215,5^\circ$, $d_{20} = 0,913^\circ$; er bemerkt, daß es beim Abkühlen kristallisiert und bei -5° schmilzt. Beim Abspalten von Wasser auf eine unrationelle Weise, nämlich durch Phosphorsäureanhydrid oder pyroschwefelsaures Kalium erhielt Brunel ein Menthen von der Siedetemp. 167° — 168° , $d_{20} = 0,823^\circ$ und Drehungsvermögen, welches er übrigens nicht anführt.

Bei aller Ähnlichkeit dieser beiden Menthole sind doch nicht genug Tatsachen da um zu behaupten, daß dieses Menthol mit dem α -Thymomenthol von Brunel identisch ist. Mir scheint es, besonders nach der letzten Abhandlung des Autors¹⁾, daß das β -Thymomenthol ein α -Thymomenthol ist, welches nicht genügend vom Keton gereinigt ist, das seine Kristallisation verhindert. Bevor diese Frage nicht endgültig gelöst

¹⁾ Bull. soc. chim. [3] 33, 569 (1905).

ist, muß mit den beiden oben angeführten optisch inaktiven Mentholen, dem festen und flüssigen, gerechnet werden.

Die Aufklärung des Verhaltens dieser beiden Menthole zu den bekannten optisch aktiven Mentholen und die Umwandlung der ersteren in die letztere, wenn sie nur eine racemische Verschiedenheit darstellen, stellt eine der wesentlichsten theoretischen Frage der Stereochemie überhaupt und der Stereoisomerie der Menthole in Sonderheit vor.

Dorpat, 13. Juni 1905.

Synthetisches und natürliches Phellandren;

von

J. Kondakow und J. Schindelmeiser.

Nachdem von Semmler¹⁾ festgestellt war, daß das Phellandren gerade die Strukturformel besitzt, welche von Wallach²⁾ für die weniger wahrscheinliche gehalten wurde, war klar, daß dieses Phellandren aus dem mit ihm in genetischem Zusammenhange stehenden Carvomentholderivaten synthetisch gewonnen werden kann, worauf schon von dem einen von uns³⁾ hingewiesen worden ist.

Zur Prüfung dieser Folgerungen gingen wir vom Carvomenthen aus, welches wir nach einem früher angegebenen Verfahren aus dem Carvomenthylchlorid dargestellt hatten. Solch ein Carvomenthen wurde nach dem Verfahren von Reychler in tertiäres Carvomenthol umgewandelt und aus ihm durch das Chlorid

Siedetemperatur 83,5°—84,5° bei 12 mm, $d_{20}^{40} = 0,932$.

das tertiäre Carvomenthen mit folgenden Eigenschaften dargestellt. Es siedete bei 174°—176°.

¹⁾ Ber. 36, 1749 (1903).

²⁾ Ann. Chem. 313, 356 (1900).

³⁾ Dies. Journ. [2] 68, 294 (1903).