

36. Über die zwei von *Y.-R. Naves* und *U. Korpi* beschriebenen, optisch inaktiven Formen des Oxalsäure-di-menthylesters

von *V. Prelog* und *H. L. Meier*.

(20. XII. 47.)

Vor kurzem¹⁾ beschrieben *Y. R. Naves* und *U. Korpi* die Bildung von zwei optisch inaktiven, stabilen „polymorphen“ Formen von Oxalsäure-di-menthyl-ester bei der Veresterung von racem. Menthol mit Oxalsäure. Die Autoren glauben, dass es sich hier vielleicht um eine „kryptochemische“ Isomerie²⁾ oder sogar um eine cis,trans-Isomerie an der C—C-Bindung der Oxalsäure handelt, welche nach neueren Untersuchungen teilweise die Eigenschaften einer Doppelbindung zeigt³⁾.

Die Annahme einer ungewöhnlichen Isomerie ist in diesem Falle jedoch nicht notwendig, da die klassische Stereochemie eine naheliegende Erklärung für die Entstehung von zwei verschiedenen Verbindungen bietet. Es ist zu erwarten, dass bei der Veresterung von Oxalsäure mit racem. Menthol zwei Diastereomere entstehen werden: ein Racemat aus Di-(+)-menthyl-oxalat und Di-(—)-menthyl-oxalat und eine Mesoform, das (+)-Menthyl-(—)-menthyl-oxalat. Es lässt sich leicht zeigen, dass die von *Naves* und *Korpi* beschriebenen zwei Formen dieser Erwartung entsprechen.

Durch Mischen von gleichen Mengen des früher nicht beschriebenen Di-(+)-menthyl-oxalats und des bekannten Di-(—)-menthyl-oxalats⁴⁾, welche bei 68° schmelzen, bildet sich ein aus Methanol in Prismen krystallisierendes Racemat vom Smp. 106,5—107°, welches in seinen Eigenschaften der von *Naves* und *Korpi* beschriebenen β -Form entspricht. Die Mesoform, das (+)-Menthyl-(—)-menthyl-oxalat, wurde auf folgendem Wege erhalten. Das (—)-Menthol gab mit Oxalsäure-methylester-chlorid⁵⁾ das (—)-Menthyl-methyl-oxalat, welches sich mit wässriger Kaliumcarbonat-Lösung partiell verseifen liess. Die dabei entstandene Oxal-(—)-methylester-säure⁶⁾ wurde über das Chlorid mit (+)-Menthol verestert. Das erhaltene, optisch inaktive (+)-Menthyl-(—)-menthyl-oxalat krystallisiert aus Methanol in derben Platten vom Smp. 109° und ist mit der α -Form von *Naves* und *Korpi* identisch.

¹⁾ Helv. **30**, 1219 (1947).

²⁾ *K. von Auwers* und *K. Schaum*, B. **62**, 1675 (1929).

³⁾ Soc. **1947**, 142.

⁴⁾ Vgl. *A. Shinomura* und *J. B. Cohen*, Soc. **121**, 886 (1922).

⁵⁾ *R. Anschütz*, A. **254**, 18 (1889).

⁶⁾ *J. Zelikow*, B. **37**, 1378 (1904).

Es konnte also voller Einklang der Tatsachen mit der klassischen Stereochemie festgestellt werden.

Experimenteller Teil¹⁾.

Di-(+)-menthyl-oxalat.

2,5 g (+)-Menthol²⁾ wurden in 10 cm³ absolutem Benzol und 1 cm³ absolutem Pyridin mit 1,5 g Oxalylchlorid versetzt³⁾, worauf man das Gemisch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen liess. Das überschüssige Oxalylchlorid wurde dann mit Wasser zersetzt und der Ester in Äther aufgenommen. Die neutral gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung hinterliess beim Eindampfen ein farbloses Öl, welches im Hochvakuum destilliert wurde, Sdp._{0,03 mm} 135–136°. Das nach einiger Zeit erstarrte Destillat wurde aus Methanol umkrystallisiert und schmolz dann bei 68°.

$$[\alpha]_D^{20} = +107^0 (\pm 2^0) \quad (c = 1,595 \text{ in Chloroform})$$

3,706 mg Subst. gaben 9,792 mg CO₂ und 3,491 mg H₂O

$$\begin{array}{lll} \text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4 & \text{Ber. C } 72,09 & \text{H } 10,45\% \\ & \text{Gef. } 72,11 & \text{,, } 10,54\% \end{array}$$

Di-(–)-menthyl-oxalat.

Der auf analoge Weise wie der optische Antipode aus (–)-Menthol hergestellte Ester schmolz bei 68° und zeigte ein

$$[\alpha]_D^{20} = -104,8^0 (\pm 0,5^0) \quad (c = 4,72 \text{ in Chloroform})^4)$$

Racemat aus Di-(+)-menthyl-oxalat und Di-(–)-menthyl-oxalat.

Je 0,5 g der beiden optischen Antipoden wurden durch gelindes Erwärmen in Methanol gelöst. Beim Abkühlen schieden sich aus der Lösung lange Prismen aus, welche bei 106,5–107° schmolzen. Zur Analyse wurde die optisch inaktive Verbindung aus Methanol umkrystallisiert, wobei sich der Schmelzpunkt nicht änderte.

3,634 mg Subst. gaben 9,581 mg CO₂ und 3,346 mg H₂O

$$\begin{array}{lll} \text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4 & \text{Ber. C } 72,09 & \text{H } 10,45\% \\ & \text{Gef. } 71,94 & \text{,, } 10,36\% \end{array}$$

(–)-Menthyl-methyl-oxalat.

23 g (–)-Menthol wurden in 100 cm³ absolutem Benzol und 10 cm³ absolutem Pyridin gelöst und mit 19 g Oxalsäure-methylester-chlorid⁵⁾ versetzt, wobei sich das Reaktionsgemisch stark erwärmte. Nach der Aufarbeitung wurden 35 g eines farblosen Öls vom Sdp._{11 mm} 142° erhalten.

$$[\alpha]_D^{20} = -76,6^0 (\pm 0,5^0) \quad (c = 4,28 \text{ in Chloroform})$$

Zur Analyse wurde nochmals im Vakuum rektifiziert.

3,666 mg Subst. gaben 8,617 mg CO₂ und 2,957 mg H₂O

$$\begin{array}{lll} \text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4 & \text{Ber. C } 64,43 & \text{H } 9,15\% \\ & \text{Gef. } 64,14 & \text{,, } 9,03\% \end{array}$$

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Siedepunkte wurden beim Destillieren in einem Hickman-Kolben beobachtet.

²⁾ Hergestellt aus racem. Menthol nach J. R. Read und W. J. Grubb, Journ. Soc. Chem. Ind. **51**, 329 (1932).

³⁾ Vgl. R. Adams, W. V. Wirth und H. E. French, Am. Soc. **40**, 439 (1918).

⁴⁾ A. Shinomura und J. B. Cohen, Soc. **121**, 886 (1922) geben an: Smp. 68°; $[\alpha]_D^{13} = -100^0$ ($c = 1,00$ in Alkohol). T. P. Hilditch, Soc. **95**, 1579, 1581 (1909), gibt an: Smp. 67°; $[\alpha]_D^{15} = -104,00^0$ ($c = 5$ in Chloroform).

⁵⁾ Hergestellt nach R. Anschütz, A. **254**, 18 (1889).

(+)-Menthyl-(-)-menthyl-oxalat.

9,68 g (-)-Menthyl-methyl-oxalat wurden mit 50,6 cm³ einer 1,58-n. Kaliumcarbonat-Lösung und 40 cm³ Wasser versetzt und 45 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt. Die neutralen Anteile, das durch zu weitgehende Verseifung gebildete Menthol und das nicht verseifte Ausgangsmaterial wurden darauf durch Ausschütteln mit Äther entfernt und der saure Ester aus der wässrigen Lösung durch vorsichtiges Zutropfen von 2-n. Salzsäure in Freiheit gesetzt. Das durch Ausschütteln mit Äther gewonnene farblose und geruchlose Öl zeigte ein

$$[\alpha]_D^{20} = -83^\circ \quad (c = 2,7 \text{ in Chloroform})$$

Ausbeute 3,23 g.

4,13 g des so erhaltenen rohen Produktes wurden über Nacht mit 15 g Thionylchlorid stehen gelassen und dann 10 Minuten auf 50° erwärmt. Nach der Entfernung des überschüssigen Thionylchlorids im Vakuum gab man zu dem Rückstand 0,65 g (+)-Menthol in 10 cm³ absolutem Benzol und 2 cm³ trockenem Pyridin, wobei sich eine flockige, weisse Masse ausschied. Die Zersetzung des Reaktionsgemisches mit Wasser und übliche Aufarbeitung ergab 1,32 g eines neutralen, gelblichen Öls, welches aus Methanol schöne, farblose Platten vom Smp. 108,5–109° lieferte.

Zur Analyse wurde die optisch inaktive Verbindung aus demselben Lösungsmittel umgelöst, wobei sich der Schmelzpunkt nicht änderte.

3,666 mg Subst. gaben 9,651 mg CO₂ und 3,446 mg H₂O

C₂₂H₃₈O₄ Ber. C 72,09 H 10,45%

Gef. „ 71,85 „ 10,52%

Ein durch Eindampfen einer ätherischen Lösung gleicher Teile der Mesoform und des Racemates erhaltenes Gemisch schmolz bei 88–89°, ebenso wie es *Naves* und *Korpi* für ein Gemisch ihrer α - und ihrer β -Form angeben.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

37. Über ein Formaldehydderivat des Sulfathiazols

von Jean Druey.

(20. XII. 47.)

Die meisten therapeutisch verwendeten Sulfanilamide gehören zu den Körpern, welche vom Organismus relativ rasch resorbiert und ausgeschieden werden. Die Erzielung einer Depotwirkung, welche in neuerer Zeit beim Penicillin besonderes Interesse beanspruchte, war also von Anfang an auch für die Sulfanilamide von Interesse. Unter einer grossen Anzahl von Substanzen, für deren chemotherapeutische Prüfung in unseren Laboratorien verschiedene Methoden von *R. Meier* und *O. Allemann* ausgearbeitet wurden, so die lokale intra-peritoneale therapeutische Wirkung, die allgemeine Wirkung nach einmaliger subcutaner Application von Suspensionen u. s. w., hat besonders ein einfaches Derivat des Sulfathiazols, nämlich ein Umsetzungsprodukt mit Formaldehyd, sehr günstige Eigenschaften gezeigt.