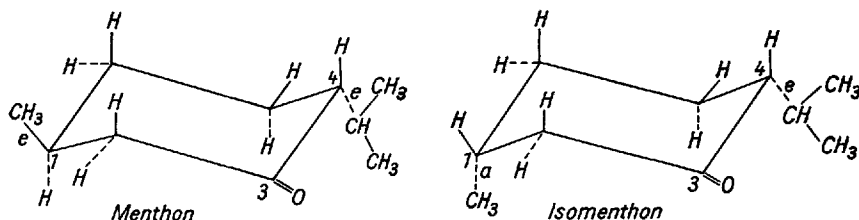


hexanon-3 besitzt zwei Asymmetriezentren im Molekül, so daß vier Isomere, und zwar das (+)- und (-)-Menthon mit äquatorialer Methylgruppe und Isomenthon mit axialer Methylgruppe bekannt sind.

Es gibt also 4 optisch aktive Menthone und 2 Racemate, die in bezug auf C_1 und C_4 cis- trans-Isomere sind.



Im Menthon sind die Methyl- und Isopropylgruppe äquatorial (e) in 1- bzw. 4-Stellung angeordnet. Isomenthon enthält in 1-Stellung die Methylgruppe axial (a) während in 4-Stellung eine äquatorial gerichtete Isopropylgruppe vorhanden ist. Menthon ist also ein trans-1,4-Cyclohexanonderivat, Isomenthon ein cis-1,4-Cyclohexanonderivat.

Es ist bekannt, daß die trans-1,4-Derivate in zwei energetisch unterschiedlichen Konformationen erscheinen können in denen beide Substituenten entweder äquatorial oder axial angeordnet sind. In diesem Fall ist die diäquatoriale Konformation energetisch begünstigt. Auch ist bekannt, daß die trans-Form energieärmer als die cis-Form und sich infolgedessen am leichtesten bildet und beständiger ist. Menthon ist mit diäquatorialer Konformation und trans-Konfiguration, energetisch sehr begünstigt, viel beständiger und bildet sich im Verlaufe der Entwicklung der Mentha piperita-Pflanzen in großen Mengen, während Isomenthon mit einer weniger bevorzugten Konformation und cis-Konfiguration nur in sehr kleinen Mengen zu finden ist.

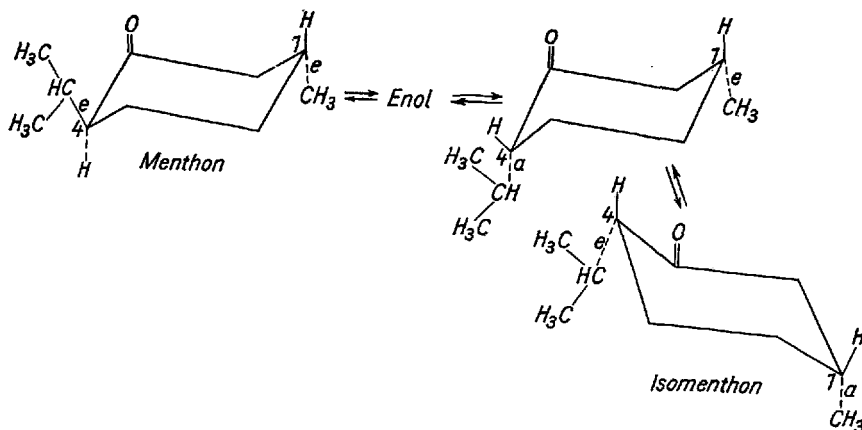
Der konformationelle Unterschied äußert sich hier auch in der größeren Reaktionsgeschwindigkeit mit Semicarbazid, Phenylhydrazin u. a. Unter standardisierten Bedingungen wäre es möglich, das Menthon in die betreffenden Kondensationsprodukte überzuführen, während Isomenthon noch praktisch völlig unumgesetzt bleibt. Auch andere Eigenschaften, wie Lösungsvermögen und Adsorption werden von diesen Unterschieden beeinflusst.

Im Pfefferminzöl kommt das Menthon vorwiegend in der (-)-Form vor; meistens aber liegen Gemische der stereoisomeren Menthone und Isomenthone vor, die sich nur schwer voneinander trennen lassen. Durch äußere Einflüsse, z. B. saure und alkalische Reagenzien, Wärme, Katalysatoren usw., können Übergänge zwischen den Menthonen stattfinden.

Die Umlagerung der diastereomeren Menthone beruht auf der Bildung von Enolen, indem das der Sauerstoffgruppe benachbarte Asymmetrie-

zentrum am C_4 vorübergehend verschwindet und dann wieder zurückgebildet wird³⁾. Sie wird bei den Menthonen durch H- und HO-Ionen bewirkt.

Durch Inversion an C_4 über das Enol gelangt die räumlich große Isopropylgruppe in eine weniger stabile axiale Stellung. Durch Umlappen des Ringes kann sich die Isopropylgruppe wieder äquatorial orientieren.



Die Konstellation mit axialer Isopropylgruppe wird als bewiesen angenommen, da (+)-Isomenthon einen stark positiven COTTON-Effekt zeigt⁴⁾.

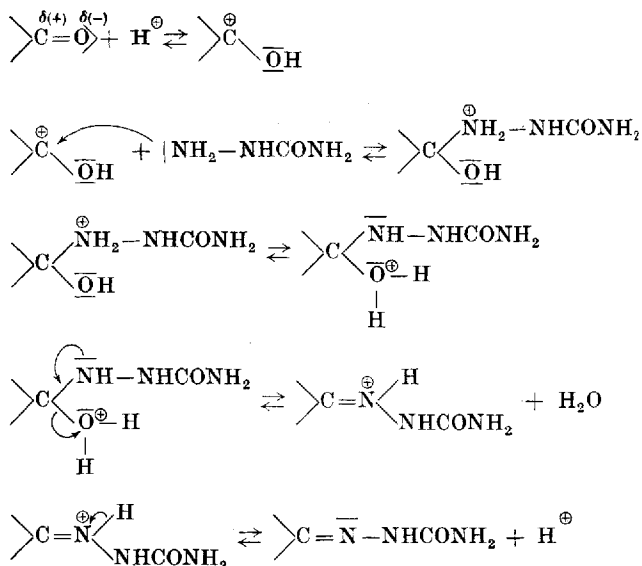
Isomenthon ist im rumänischen Pfefferminzöl nur in kleinen Mengen vorhanden, so daß es auch durch Dünnschicht-Chromatographie, einer der empfindlichsten Mikroadsorptionsmethoden, nicht eindeutig nachgewiesen werden kann. Wegen der besonderen Isomerisationsfreudigkeit der Menthone ergibt sich aber die Notwendigkeit, sehr schonende Methoden für die Anreicherung und Abscheidung dieser Stereoisomeren anzuwenden. In diesem Sinne erschien es als vorteilhaft, das Rohöl zunächst durch Vakuumdestillation in Fraktionen zu zerlegen, die menthonreiche Fraktion durch Säulenchromatographie von den Begleitstoffen zu reinigen und dann durch wiederholte Säulenchromatographie und sinnvolles Vereinigen der erhaltenen Eluate eine Anreicherung der beiden Menthone zu erzielen. Auf diese Weise konnten die im Dünnschicht-Chromatogramm nahegelegenen Menthonisomeren identifiziert werden. Isomenthon war in kleinen Mengen gut nachweisbar. Besonders wichtig zur Abscheidung und näheren Charakterisierung der Carbonylverbindungen erwiesen sich in der organischen Chemie vor allem die Kondensationsreaktionen mit stickstoffhaltigen Verbindungen. Die Terpenchemie greift besonders gern zu diesen Mitteln, um die Ketone als kri-

³⁾ E. BECKMANN, Liebigs Ann. Chem. **250**, 360 (1889).

⁴⁾ C. DJERASSI, Tetrahedron **13**, 25 (1961).

stallisierende Semicarbazone, Phenylhydrazone oder als Oxime oder SCHIFF'sche Basen zu charakterisieren.

Alle diese Reaktionen werden durch Säuren katalysiert und verlaufen nach dem gleichen Mechanismus⁵⁾. Die Bildung des Semicarbazons läuft über folgende Stufen:



Es gilt als sicher, daß die katalytische Wirkung der Säure den nucleophilen Angriff des Semicarbazids (oder eines der anderen Reagenzien) auf die Carbonylgruppe erleichtert. Aus dem Mechanismus geht hervor, daß sich die Kondensationsprodukte mit verdünnter Mineralsäure wieder hydrolytisch spalten lassen; die ganze Reaktion ist also umkehrbar.

Die Carbonylverbindungen lassen sich als gut kristallisierende Kondensationsprodukte abscheiden, durch Rekristallisieren reinigen und durch saure Hydrolyse spalten, um zu den reinen Ketonen zu gelangen. Aus den anfangs erläuterten konformationellen Besonderheiten der Menthone und dem akuten Bestreben zu isomerisieren kann jedoch dieses Verfahren hier nicht, ohne jede Gefahr falsche Resultate zu erhalten, angewendet werden.

M. BADOCHÉ⁶⁾ zeigte, daß durch Spaltung der Semicarbazone des Menthons und Isomenthons mit Salzsäure kein reines Keton erhalten wird, sondern es bilde sich ein Gemisch der beiden isomeren Menthone. Er stellte dieses im Verlaufe des Studiums der Mutarotation der Lösungen dieser Semi-

⁵⁾ S. HAUPTMANN, „Über den Ablauf organisch-chemischer Reaktionen“. Berlin S. 100, 1963.

⁶⁾ M. BADOCHÉ, Ann. Chim. 4, 449 (1949).

carbazonen fest und bemerkte die Bildung eines Gleichgewichtes. Mit Hilfe der Dünnschicht-Chromatographie kann diese Isomerisation nachgewiesen werden. Es zeigte sich auch gleich nach den ersten Versuchen, daß ein durch Kondensation und anschließende saure hydrolytische Spaltung erhaltenes Menthon bedeutend mehr Isomenthon enthält, als das durch die schonende Säulenchromatographie abgetrennte. Es hat also eine Isomerisierung stattgefunden und ein Teil des Menthons ist während der Separierung in Isomenthon übergegangen.

Um Menthon und Isomenthon noch besser nachweisen zu können, bedienten wir uns der Feststellung BADOCHES⁶⁾, nach der in Methanol eine geringe Löslichkeit des Menthonsemicarbazons, im Gegensatz zu der guten Löslichkeit des Isomenthonsemicarbazons zu verzeichnen ist. Durch Dünnschicht-Chromatographie stellten wir fest, daß zunächst fast nur Isomenthon als gelb-grauer Fleck unterhalb des sehr blassen, grau-braunen Flecks von Menthon erschien. Wurde jedoch bei Wärme gelöst, änderte sich das Konzentrationsverhältnis und Menthon erschien als konzentrierter, grau-brauner Fleck (Tab. 1).

Tabelle 1

Dünnschichtchromatographischer Nachweis der durch die Abscheidungsmethode bedingten Isomerisierung des Menthons in Isomenthon

Abscheidungsmethode	Menthongehalt	Isomenthongehalt
Vakuumdestillation und anschließende Säulenchromatographie	groß	klein
Saure hydrolytische Spaltung des Semicarbazons	mittelmäßig	mittelmäßig
Semicarbazon bei 10 °C in Methanol gelöst und anschließend mit verdünnter Salzsäure hydrolysiert	kleiner	größer
Semicarbazon bei 60 °C in Methanol gelöst und anschließend mit verdünnter Salzsäure hydrolysiert	größer	kleiner

Experimenteller Teil

Das für unsere Versuche verwendete rumänische Pfefferminzöl, stammte aus in Siebenbürgen (Bod-Braşov) 1965 angebauten *Mentha piperita*-Pflanzen und hatte die in Tab. 2 angegebenen Charakteristika.

Vakuumdestillation: Bei 8 Torr wurden 300ml Pfefferminzöl mit einer 35 × 3 cm Fraktionierkolonne, die mit V2A-Wendeln gefüllt, destilliert. Von den 16 gesammelten Proben enthielt die bei 78–80 °C übergegangene Fraktion Nr. 6 [Brechungsindex (20 °C) 1,4530; opt. Drehung (in Alkohol 1:10) –1,20°] besonders viel Menthon. Neben dem fast in allen Fraktionen vorhandenen Cineol, waren hier noch Terpenkohlenwasserstoffe und

Tabelle 2

Spez. Gewicht (20 °C)	0,9007
opt. Drehung	-26,8°
Brechungsindex (20 °C)	1,4604
Löslichkeit in 70proz. Alkohol	Opal oder trübe
Gesamt-Menthol	54,69%
freies Menthol	49,75%
verestertes Menthol	4,94%
Estergehalt (als Menthylacetat)	6,06%
Keton (als Menthon)	24,56%

Menthofuran vorhanden. Um die Carbonylverbindungen anzureichern und andere als Verunreinigung zählende zu entfernen, war es zweckmäßig die Ölfractionen einer Säulenchromatographie zu unterziehen.

Säulenchromatographie: Eine kleine Menge der Fraktion Nr. 6 wurde über der siebenfachen Gewichtsmenge Aluminiumoxyd mit Aktivierungsgrad III nach BROCKMANN ⁷⁾ chromatographiert und nach einander mit Petroläther, Petroläther-Benzol (1:1), Benzol, Benzol-Äthyläther (2:1), Benzol-Äthyläther (1:2), Äthyläther, Äthyläther-Äthylacetat (1:1) und Äthylacetat chromatographiert. Von den 23 gesammelten Eluaten zeigte die dünnschichtchromatographische Untersuchung, daß die Eluatproben 1 bis 3 sämtliche Menthone enthalten. Diese wurden vereinigt und nochmals über Silicagel mit Petroläther, Äthyläther und Methanol chromatographiert. Von den 19 Eluatproben waren die Menthone in Fraktion 8 und 9 enthalten. Diese beiden Fraktionen ergaben eine geeignete Probelösung, um durch Dünnschicht-Chromatographie die isomeren Menthone nachzuweisen.

Dünnschicht-Chromatographie. Auf Glasplatten (20 × 5) wurde eine aus Silicagel (0,06 mm Teilchengröße) und Gips (9:1) gebildete Suspension aufgestrichen ⁸⁾, trocken gelassen und 30 Minuten bei 100–110 °C aktiviert. Es wurden 0,01 ml Probelösung aufgetragen und mit einem Benzol-Äthylacetat (90 + 10)-Gemisch aufsteigend chromatographiert. Bei Kammerfüllung und 80 Minuten Laufzeit stieg die Lösungsmittelfront 15 cm. Parallel mit der Ölprobe wurden die Reinstoffe laufen gelassen. Durch Besprühen der Platte mit einer 5proz. Vanillin-Schwefelsäure-Lösung und kurzem Erhitzen auf 100 bis 110 °C, erschien bei Steighöhe 8,8–9,0, als graubrauner Fleck, das Menthon. Gleich darunter bei 8,4–8,7 als gelbgrauer Fleck wurde das im Wandern durch seine Konformation etwas gehinderte Isomenthon sichtbar. Um diese beiden Ketone noch besser nachweisen zu können, wurde die Platte mit einer gesättigten Lösung aus 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Methanol (mit 1% HCl angesäuert) besprüht. Es war zu erkennen, daß Menthon in großen, Isomenthon jedoch nur in sehr kleinen Mengen vorhanden ist.

Herstellung der Semicarbazone und Isomerisierung der Menthone. Die durch Säulenchromatographie an Menthon und Isomenthon angereicherte Probe wurde mit 1 g Semicarbazidchlorhydrat und 1,5 Natriumacetat in wenig Wasser heftig geschüttelt ⁹⁾ und auf dem Wasserbad erwärmt. Bei guter Kühlung kristallisierte das Semicarbazon bei Kratzen mit einem Glasstab aus. Es wurde aus Aceton umkristallisiert und abzentrifugiert.

⁷⁾ H. BROCKMANN u. H. SCHODDER, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 73 (1941).

⁸⁾ E. STAHL, „Dünnschicht-Chromatographie“, III. Mitt. Parf. u. Kosmetik **39**, 564 (1958).

⁹⁾ E. GILDEMEISTER u. F. HOFFMANN, „Die ätherischen Öle“. Bd. II, S. 305, 4. Aufl. Berlin 1960.

Der Schmelzpunkt (178–179 °C) des erhaltenen Semicarbazons lag tiefer als der des Menthons (193 °C) und höher als der des Isomenthons (136 °C). Durch Ansäuern und leichtes Erwärmen mit verdünnter Salzsäure, wurden die Ketone in Freiheit gesetzt. Nach Ausschütteln mit Äther und dünnschichtchromatographischer Untersuchung, zeigte es sich, daß fast gleiche Mengen von Menthon und Isomenthon vorhanden waren.

Da die Semicarbazone der beiden Menthone verschiedene Lösungsvermögen haben, wurde mit Methanol bei 10 °C gelöst und es erschien nach saurer Hydrolyse und Ausäthern im Dünnschichtchromatogramm weniger Menthon als Isomenthon. Wurde bei 60 °C in Methanol gelöst, zeigte sich mehr Menthon und weniger Isomenthon. Die Farbintensität der betreffenden Flecke läßt diese quantitative Interpretation ohne Schwierigkeit zu.

Diskussion

Mit diäquatorialer Konformation und trans-Konfiguration ist Menthon energetisch begünstigt und viel stabiler als das Isomenthon mit der weniger bevorzugten a, e-Konformation und den in cis-Stellung befindlichen Substituenten.

Durch die schonende Säulenchromatographie konnte Isomenthon neben Menthon angereichert und durch Dünnschicht-Chromatographie im rumänischen Pfefferminzöl nachgewiesen werden. Die die saure hydrolytische Spaltung der betreffenden Semicarbazone begleitende Isomerisierung des Menthons in Isomenthon kann durch Dünnschicht-Chromatographie verfolgt werden.

Brasov (Rumänien), Chemisches Laboratorium des Polytechnikums.

Bei der Redaktion eingegangen am 11. April 1967.