

zentral auf die geschmolzene, noch auf der Heizbank liegende Salzmischung auf. Die Schmelze der Isomerenmischung muß vollständig von der Salzmasse umgeben sein, damit während des Erhitzens keine Dämpfe entweichen können. Bei Verwendung der „Salzkammer“ lassen sich die Schmelzen ohne Störung erwärmen.

Bei Verwendung der Heizbank gestaltet sich die Aufnahme eines Schmelzdiagramms sehr einfach. Die Mischungen müssen gepulvert und womöglich gesiebt werden; es empfiehlt sich, während des Pulverns ab und zu einige Tropfen Äther zuzusetzen, um das starke Verstäuben zu verhindern, das sich als Folge der entstehenden Reibungselektrizität einstellt. Bei Verwendung von Metallmörsern läßt sich diese störende Erscheinung vermeiden. Die Mischung wird auf die Heizbank, am besten in einem Längsstreifen, aufgetragen. Dazu verreibt man nochmals eine kleine Menge zwischen zwei Objektträgern und streut sie der Länge nach auf die Heizbank auf. Die Klarschmelzgrenze läßt sich sehr gut ablesen; die Flüchtigkeit ruft keine Störungen hervor.

## 61. Wilhelm Treibs und Helmut Röhnert: Über die Phenylhydrazin-*p*-sulfonsäure und ihre analytische Verwendung zur Herausarbeitung von Ketonen\*)

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Leipzig]

(Eingegangen am 19. Januar 1951)

Ketone setzen sich mit Phenylhydrazin-*p*-sulfonsäure in gepufferter wäßr.-alkohol. Lösung um. Da diese Kondensationsprodukte sich leicht wieder spalten lassen, und da die Ausbeuten zwischen 70 und 100% betragen, ist das Verfahren besonders für die präparative Herausarbeitung von aliphatischen und isocyclischen Ketonen aus natürlichen Gemischen geeignet. Ein Teil der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone, vor allem in der aromatischen Reihe, bildet spontan Pyrazoline.

In einer früheren Mitteilung<sup>1)</sup> beschrieben wir eine präparative Methode zur Herausarbeitung von Ketonen aus natürlichen Gemischen über die Estersäuren ihrer Oxime. Aus der Klasse der kupplungsfähigen Hydrazin-Derivate mit einer zweiten funktionellen Gruppe wurde *p*-Carboxy-phenylhydrazin durch Stig Veibel<sup>2)</sup> sehr eingehend und erfolgreich zur Isolierung von Carbonylverbindungen herangezogen. Dagegen wurde die leicht zugängliche analog gebaute Phenylhydrazin-*p*-sulfonsäure anscheinend noch nicht systematisch auf ihre entsprechende analytische Verwendungsmöglichkeit geprüft.

Die Phenylhydrazin-*p*-sulfonsäure wurde als erste primäre aromatische Hydrazinverbindung von A. Strecker u. P. Römer<sup>3)</sup> erhalten. Ihr chemischer Bau wurde von E. Fischer<sup>4)</sup> im Rahmen seiner Arbeiten über das Phenylhydrazin näher aufgeklärt. A. Pfülf<sup>5)</sup> stellte das bisher einzige Kondensationsprodukt der freien Säure mit einem Monoketon, und zwar mit Aceton, dar. Darüber hinaus wurde die Phenylhydrazin-*p*-sulfonsäure präparativ in der Farbenindustrie und Pharmazie verwendet, fand aber bisher im Gegensatz zu ihrer Muttersubstanz, dem Phenylhydrazin, kein besonderes analytisches Interesse. Lediglich ein Patent<sup>6)</sup> von der Gesellschaft für Chemische Industrie, Basel, über die Gewinnung des Corpus luteum-Hormons führt neben anderen Reagenzien auch die Phenylhydrazin-*p*-sulfonsäure an, woraus leider nicht zu ersehen ist, in welchem Umfang und mit welchen Erfolgen die Säure in diesem Spezialfall zur Anwendung gelangte.

\*) H. Röhnert, Dissertat., Universität Leipzig 1951. <sup>1)</sup> B. 83, 186 [1950].

<sup>2)</sup> Acta chem. Scand. 1, 54 [1947]. <sup>3)</sup> B. 4, 784 [1871]. <sup>4)</sup> A. 190, 71 [1878].

<sup>5)</sup> A. 239, 216 [1887]. <sup>6)</sup> Schweiz. Pat. 170618 v. 6. 9. 1933.

Die Verwendung der Phenylhydrazin-*p*-sulfonsäure für analytische Zwecke ist deshalb besonders interessant, weil die Kondensation ihrer Hydrazin-Gruppe mit Ketonen in wäßrig-alkoholischer Lösung erfolgt. Bei größeren Ansätzen bietet diese Arbeitsweise Vorteile gegenüber der Kupplung mit anderen bifunktionellen Reagenzien, die sich nur im wasserfreien Milieu umsetzen. Auch läßt sich die Phenylhydrazin-*p*-sulfonsäure ohne große Mühe mit nahezu 100-proz. Ausbeute rasch darstellen. Wir gewannen sie nach der von L. Claisen u. P. Roosen<sup>7)</sup> beschriebenen Vorschrift durch Sulfonierung von Phenylhydrazin in der dort angegebenen Ausbeute.

Um den störenden Einfluß der Sulfonsäuregruppe auf die Hydrazin-Gruppe bei der Kondensation zu unterbinden, muß entweder abgepuffert oder mit Alkali neutralisiert werden. Die Versuche ergaben, daß die Pufferung mit Natriumacetat die bequemste und störungsfreieste Methode ist; sie wurde daher bei den folgenden Untersuchungen angewendet. Trotzdem drückt sich aber der Einfluß der *p*-ständigen Sulfonsäuregruppe auf die Hydrazin-Gruppe in der geringen Stabilität der Kondensationsprodukte mit Ketonen im Vergleich zu den entsprechenden Phenylhydrazonen aus. Nach H. Biltz, A. Ma'u é und Fr. Sieden<sup>8)</sup> tritt mit aliphatischen Aldehyden keine Reaktion ein, während die aromatischen Aldehyde Additionsprodukte ergeben, die sich durch Wasserabspaltung nicht in echte Kondensationsprodukte überführen lassen. Bei den Ketonen dürfte es sich dagegen um echte Kondensationsprodukte handeln, da nämlich  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone mit Phenylhydrazin-*p*-sulfonsäure teilweise der gleichen Pyrazolinbildung wie mit Phenylhydrazin unterliegen. Daher scheint die Schlußfolgerung gerechtfertigt, daß auch in den Reaktionsprodukten anderer Ketone mit der Sulfonsäure, die diesen Ringschluß nicht zeigen, Kondensations- und keine Additionsprodukte vorliegen.

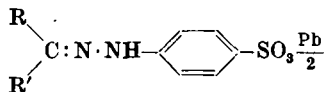
Wir geben zunächst eine kurze Beschreibung der präparativen Ausführung dieser analytischen Methode: Die Ketone werden in wäßr.-alkohol. Lösung mit einem Überschuß an Phenylhydrazin-*p*-sulfonsäure, abgepuffert mit Natriumacetat, unter Rückfluß erhitzt. Nach der Umsetzung wird mit Äther ausgeschüttelt und das in wäßr. Lösung befindliche Kondensationsprodukt mittels heißer Mineralsäure gespalten. Obwohl die Ketone bei den von uns durchgeführten Versuchen nach der Herausarbeitung noch zweimal mit Wasserdampf übergetrieben wurden und wir jeweils nur 1 g Substanz verwandten, lagen die Ausbeuten, durch Titration nach Stillmann-Ried bestimmt, zwischen 70 und 100% (Methyl-äthyl-keton 85–90, Diäthylketon 75–85, Cyclohexanon 70–75, Methylcyclohexanon 85–90, Cyclopentanon 90–95, Isomenthon 75–100, Carvomenthon 85–90, Carvon 75–80, Jonon 70–75, Isophoron 70, Acetophenon 95–100, Methylacetophenon 95–100%). Die präparative Herausarbeitung von Ketonen aus natürlichen Gemischen wird im Versuchsteil am Pfefferminz- und Kümmelöl eingehend beschrieben.

Um die Kondensationsprodukte präparativ zu fassen, wurde das reine Bleisalz der Phenylhydrazin-*p*-sulfonsäure mit verschiedenen Ketonen konden-

<sup>7)</sup> A. 278, 297 [1894].

<sup>8)</sup> B. 35, 2000 [1902], 68, 221 [1935].

siert. Auf diese Weise wurden in der aliphatischen Reihe das methyl-äthylketon-phenylhydrazon-*p*-sulfonsäure Blei (I) und das diäthylketon-phenylhydrazon-*p*-sulfonsäure Blei (II) analytisch rein dargestellt.



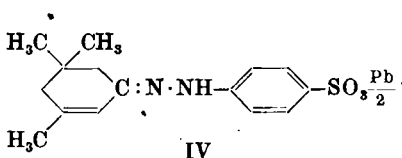
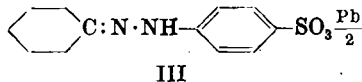
I: R = CH<sub>3</sub>, R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

II: R = R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

V: R = CH<sub>3</sub>, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

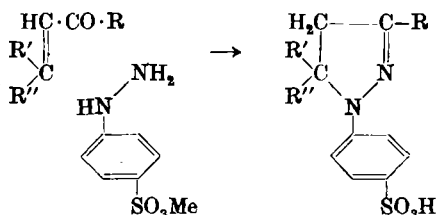
VI: R = CH<sub>3</sub>·CH<sub>2</sub>, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

VII: R = CH<sub>3</sub>, R' = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·CH:CH



Eine Ausnahmestellung nimmt das Mesityloxyd ein, auf das wir bei den  $\alpha, \beta$ -ungesättigten aromatischen Ketonen zurückkommen. In der hydroaromatischen Reihe stellten wir die Bleisalze der Cyclohexanon- (III) und der Isophoron-phenylhydrazon-*p*-sulfonsäure (IV) und in der aromatischen die Bleisalze der Acetophenon- (V) und der Methylacetophenon-phenylhydrazon-*p*-sulfonsäure (VI) dar. Das Bleisalz der Benzalacetophenon-phenylhydrazon-*p*-sulfonsäure (VII) ließ sich nicht wieder spalten, sondern ging beim Erhitzen mit Mineralsäure bzw. Eisessig unter Abspaltung der Sulfonsäuregruppe in das bekannte 3-Methyl-1.5-diphenyl- $\Delta^2$ -pyrazolin über. Während die Bleisalze der aliphatischen und hydroaromatischen Kondensationsprodukte sehr gut wasserlöslich sind und sich nur schwer umkristallisieren lassen, zeigen die entsprechenden Derivate aromatischer Ketone geringere Wasserlöslichkeit, so daß sie sich sehr bequem aus Wasser umlösen lassen.

Aus Mesityloxyd und einigen  $\alpha, \beta$ -ungesättigten aromatischen Ketonen wurden die entsprechenden Pyrazolinsulfonsäuren spontan über die Bleisalze nach folgendem allgemeinen Schema erhalten:



VIII: R = R' = R'' = CH<sub>3</sub> IX: R = R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R'' = H

X: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>·CH:CH, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R'' = H

XI: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)<sup>2</sup>, R'' = H

XII: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OH)<sup>2</sup>(OCH<sub>3</sub>)<sup>3</sup>, R'' = H

XIII: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sup>2</sup>, R'' = H

XIV: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)<sup>4</sup>, R'' = H

Ausgangsketon	Pyrazolin-sulfonsäure
Mesityloxyd	3-Methyl-5.5-dimethyl-1-[ <i>p</i> -sulfo-phenyl]- $\Delta^2$ -pyrazolin (VIII)
Benzalacetophenon	3.5-Diphenyl-1-[ <i>p</i> -sulfo-phenyl]- $\Delta^2$ -pyrazolin (IX)
Dibenzalacetone	3-Styryl-5-phenyl-1-[ <i>p</i> -sulfo-phenyl]- $\Delta^2$ -pyrazolin (X)
Salicylalacetophenon	3-Phenyl-5-[2-oxy-phenyl]-1-[ <i>p</i> -sulfo-phenyl]- $\Delta^2$ -pyrazolin (XI)
2-Oxy-3-methoxy-chalkon	3-Phenyl-5-[2-oxy-3-methoxy-phenyl]-1-[ <i>p</i> -sulfo-phenyl]- $\Delta^2$ -pyrazolin (XII)
2-Methoxy-chalkon	3-Phenyl-5-[2-methoxy-phenyl]-1-[ <i>p</i> -sulfo-phenyl]- $\Delta^2$ -pyrazolin (XIII)
4-Oxy-chalkon	3-Phenyl-5-[4-oxy-phenyl]-1-[ <i>p</i> -sulfo-phenyl]- $\Delta^2$ -pyrazolin (XIV)

Wie diese Beispiele zeigen, erfolgt die Bildung der Pyrazolin-sulfonsäuren aus dem Bleisalz der Phenylhydrazin-*p*-sulfonsäure vollkommen analog der Umsetzung der gleichen Ketone mit Phenylhydrazin zu den entsprechenden Pyrazolinen nach den bekannten Arbeiten von L. Knorr<sup>9)</sup> und K. Auwers u. H. Voss<sup>10)</sup>.

Die verschieden starke C=N-Bindungsfestigkeit zeigte sich bei der Regenerierung der Ketone. Während sich die Kondensationsprodukte der aliphatischen Ketone sehr rasch, die einiger hydroaromatischer nur äußerst langsam durch Wasserdampfdestillation ohne Säurezusatz spalten ließen, war die Hydrolyse der gleichen Abkömmlinge isocyclischer  $\alpha, \beta$ -ungesättigter Ketone (Isophoron, Jonon, Carvon) auf diese Weise nicht mehr möglich. Vielmehr gelang die Spaltung der Kondensationsprodukte, genau so wie bei den aromatischen Ketonen, die keine Pyrazolin-Derivate bilden, erst mittels Mineralsäure.

Der Fa. Variochem Schimmel in Miltitz danken wir für die Überlassung von Ketonen. Die Analysen wurden in der mikroanalyt. Abteilung des Chemischen Laboratoriums der Universität Leipzig von Hrn. R. Martin ausgeführt.

### Beschreibung der Versuche

#### Isolierung von Ketonen aus natürlichen Gemischen

9.9820 g Pfefferminzöl, 5.0 g Phenylhydrazin-*p*-sulfonsäure und 5.0 g Natriumacetat wurden in 150 ccm 50-proz. alkohol. Lösung 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Erkalten mit Wasser versetzt und durch Ausäthern erschöpfend von neutralen Anteilen befreit. Die Spaltung des Kondensationsproduktes erfolgte durch 1stdg. Erhitzen mit verd. Schwefelsäure unter Rückfluß. Das Keton wurde mit Äther aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung von den letzten Säurespuren befreit und über Natriumsulfat getrocknet. Der Ätherrückstand ergab 2.7820 g Keton (Semicarbazon: Schmp. 184<sup>o</sup>), entspr. 27.87% der Einwaage.

Oximitration des Pfefferminzöls nach Stillmann-Ried: 1.0380 g verbr. 3.80 ccm 0.5 *n* KOH.

Auf Menthon ber. ergibt sich ein Gehalt von 28.21%. Somit wurden 98.8% der analyt. festgestellten Ketonmenge des Pfefferminzöls herausgearbeitet.

8.1230 g Kümmelöl, 5.0 g Phenylhydrazin-*p*-sulfonsäure und 5.0 g Natriumacetat wurden in gleicher Weise wie das Pfefferminzöl umgesetzt und aufgearbeitet. Es wurden 4.060 g Keton erhalten (Semicarbazon: Schmp. 162<sup>o</sup>), entspr. 49.98% der Einwaage. Oximitration des Kümmelöls nach Stillmann-Ried: 1.0203 g verbr. 8.60 ccm 0.5 *n* KOH.

<sup>9)</sup> B. 21, 1210 [1888].

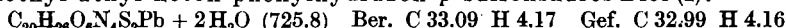
<sup>10)</sup> B. 42, 4411 [1909].

Auf Carvon ber. ergibt sich ein Gehalt von 63.32%. Danach wurden 78.9% der analyt. bestimmten Ketonmenge des Kümmelöls isoliert.

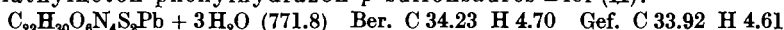
Darstellung der Bleisalze von Keton-phenylhydrazon-*p*-sulfonsäuren und 1-[*p*-Sulfo-phenyl]- $\Delta^2$ -pyrazolinen

Um die Kondensationsprodukte als reine Bleisalze zu erhalten, wurde phenylhydrazin-*p*-sulfonsaures Blei, aus freier Säure mit Bleicarbonat gewonnen, mit einem Überschuß an Keton in 50–70-proz. alkohol. Lösung unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Ausäthern des überschüss. Ketons wurde die wäbr. Lösung des Kondensationsproduktes bei den empfindlichen aliphatischen und hydroaromatischen Verbindungen i. Vak., bei den beständigeren aromatischen unter Atmosphärendruck eingeeengt. Die in Wasser leicht löslichen Bleisalze der Kondensationsprodukte von aliphatischen und isocyclischen Ketonen wurden aus alkohol.-äther. Lösung, die der aromatischen aus wäbr. Lösung umkristallisiert.

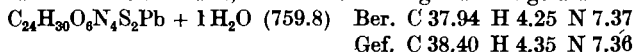
Methyl-äthyl-keton-phenylhydrazon-*p*-sulfonsaures Blei (I):



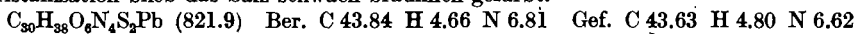
Diäthylketon-phenylhydrazon-*p*-sulfonsaures Blei (II):



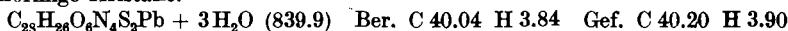
Cyclohexanon-phenylhydrazon-*p*-sulfonsaures Blei (III): Das Salz konnte nicht ganz farblos erhalten werden; es war schwach gelbbraun gefärbt.



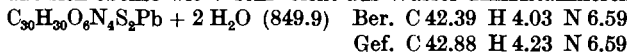
Isophoron-phenylhydrazon-*p*-sulfonsaures Blei (IV): Trotz wiederholter Umkristallisation blieb das Salz schwach bräunlich gefärbt.



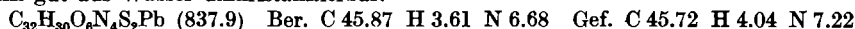
Acetophenon-phenylhydrazon-*p*-sulfonsaures Blei (V): Aus Wasser farblose nadelförmige Kristalle.



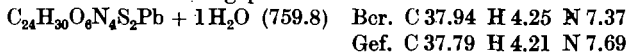
Methylacetophenon-phenylhydrazon-*p*-sulfonsaures Blei (VI): Das feinkörnige Salz läßt sich ebenso wie V sehr leicht aus Wasser umkristallisieren.



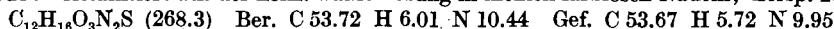
Benzalacetone-phenylhydrazon-*p*-sulfonsaures Blei (VII): Das Salz ist ebenfalls gut aus Wasser umkristallisierbar.



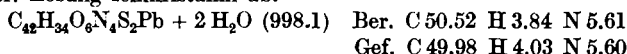
3.5.5-Trimethyl-1-[*p*-sulfo-phenyl]- $\Delta^2$ -pyrazolin (VIII): Das Bleisalz kristallisierte aus wäbr. konz. Lösung in kleinen nadelförmigen Kristallen; es wurde mit Alkohol gewaschen und auf Ton abgepreßt.



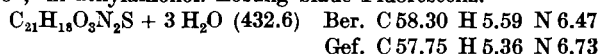
Das Blei wurde mit Schwefelwasserstoff aus der wäbr. Lösung ausgefällt. Die freie Säure kristallisiert aus der konz. wäbr. Lösung in kleinen farblosen Nadeln; Zersp. 230°.



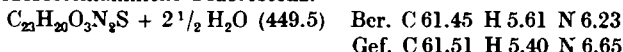
3.5-Diphenyl-1-[*p*-sulfo-phenyl]- $\Delta^2$ -pyrazolin (IX): Das Bleisalz scheidet sich aus wäbr. Lösung feinkristallin ab.



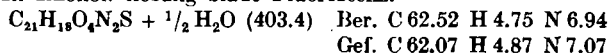
Aus dem Bleisalz wurde die freie Säure durch Ausfällen des Bleis aus der wäbr. Lösung mit Schwefelwasserstoff erhalten. Farblose Schuppen aus konz. wäbr. Lösung. Zersp. 216–218°; in äthylalkohol. Lösung blaue Fluorescenz.



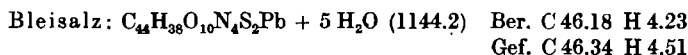
5-Phenyl-3-styryl-1-[*p*-sulfo-phenyl]- $\Delta^2$ -pyrazolin (X): Die Säure bildet gelbe Schuppen vom Zersp. 255–258°. In alkohol. Lösung zeigt sie stärker als in Wasser eine grüne, fluoresceinähnliche Fluorescenz.



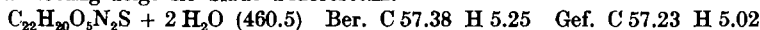
3-Phenyl-5-[2-oxy-phenyl]-1-[*p*-sulfo-phenyl]- $\Delta^2$ -pyrazolin (XI): Die freie Säure, aus dem Bleisalz durch Ausfällen des Bleis aus wäßr. Lösung mit Schwefelwasserstoff gewonnen, fällt bei genügender Konzentration farblos in feinkristalliner Form aus; Zersp. 235°. In alkohol. Lösung blaue Fluorescenz.



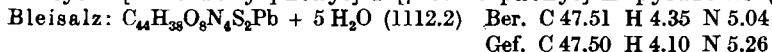
3-Phenyl-5-[2-oxy-3-methoxy-phenyl]-1-[*p*-sulfo-phenyl]- $\Delta^2$ -pyrazolin (XII):



Die freie Säure bildet farblose blättchenförmige Kristalle vom Zersp. 200–205°; in alkohol. Lösung zeigt sie blaue Fluorescenz.

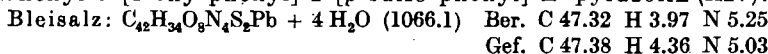


3-Phenyl-5-[2-methoxy-phenyl]-1-[*p*-sulfo-phenyl]- $\Delta^2$ -pyrazolin (XIII):

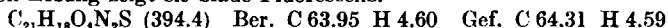


Die freie Säure bildet gelbbraune Kristalle vom Zersp. 230°; in äthylalkohol. Lösung zeigt sie blaue Fluorescenz.

3-Phenyl-5-[4-oxy-phenyl]-1-[*p*-sulfo-phenyl]- $\Delta^2$ -pyrazolin (XIV):



Die freie Säure bildet hellgelbe blättchenförmige Kristalle, vom Zersp. 170°; in äthylalkohol. Lösung zeigt sie blaue Fluorescenz.



## 62. Wilhelm Treibs: Zur Autoxydation sauerstoffaktiver Säuren, XV. Mitteil. \*) : Über die Grignard-Reaktion und die Zerewitinoff-Bestimmung bei peroxydischen Verbindungen

[Aus dem Privatlaboratorium von Prof. Dr. W. Treibs, Miltitz]

(Eingegangen am 19. Januar 1951)

Grignard-Verbindungen können sich sowohl mit Hydroperoxyden wie mit Peroxyden umsetzen. Mit Hydroperoxyden gibt Methylmagnesiumhaloid zunächst 1 Mol. Methan in normaler Reaktion, dann 1 Mol. Äthan unter quantitativer Reduktion des Hydroperoxyds zum entsprechenden Alkohol. Peroxyde werden bei der gleichen Abwandlung unter Entbindung von 1 Mol. Äthan zu Glykolen reduziert. Die Zerewitinoff-Methode ist zur Unterscheidung beider Peroxydklassen nur mit Einschränkung verwertbar.

Eine kürzlich erschienene Veröffentlichung von Ahmet Mustafa<sup>1)</sup>, der aus Photoperoxyden von 9.10-Diaryl-anthracen mit Phenylmagnesiumbromid die entsprechenden Glykole neben Diphenyl erhielt, veranlaßt uns, ausführlich

\*) XII. Mitteil.: W. Treibs u. J. Schlegel, *Pharmaz.* 5, 303 [1950]; XIII. Mitteil.: W. Treibs u. J. Schlegel, *Fette und Seifen* 52, 549 [1950]; XIV. Mitteil.: W. Treibs u. M. Rothe, *B.* 84, 370 [1951]. <sup>1)</sup> C. 1950 II, 2422.