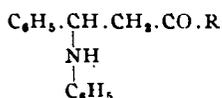


238. Eugen Macovski, Sabin Pop und Aurica Lepädatu: Die Reaktion von Benzalanilin bzw. von Cinnamalanilin mit Aceton in Gegenwart von Wasserstoffperoxyd.

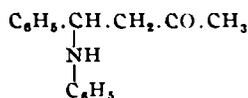
[Aus d. Biochem. Laborat. d. Wissenschaftl. Fakultät, Universität Bukarest.]
(Eingegangen am 12. September 1941.)

In den Jahren 1904—1905 stellte Charles Mayer fest, daß Benzalanilin mit Methylketonen in alkoholischer Lösung reagiert, wobei im allgemeinen Verbindungen von der Formel I entstehen¹⁾; nur mit Aceton verläuft die Reaktion anders: Statt des erwarteten, damals noch unbekanntem 1-Phenyl-1-phenylamino-butanon-(3) (II) bildet sich das Triphenylpiperidon (III)²⁾. Obwohl Ch. Mayer das 1-Phenyl-1-phenylamino-butanon-(3) (II) als Zwischenstufe der Triphenylpiperidonsynthese vermutete²⁾, ist es ihm weder gelungen, diese Verbindung (II) darzustellen, noch ihre Anwesenheit im Reaktionsgemisch irgendwie nachzuweisen.

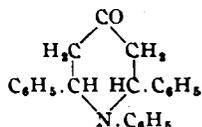


(R = C₂H₅; C₆H₅; usw.)

I.



II.



III.

Das 1-Phenyl-1-phenylamino-butanon-(3) (II) wurde erst im Jahre 1933 dadurch gewonnen, daß man Benzalanilin und Aceton in Gegenwart von Wasserstoffperoxyd aufeinander einwirken ließ³⁾. Die entstandene Verbindung C₁₆H₁₇ON vom Schmp. 91° stimmte in ihren physikalischen Eigenschaften und ihrem chemischen Verhalten mit den von Ch. Mayer beschriebenen Homologen vom Typus I vollkommen überein, so daß man ihr ohne weiteres die Strukturformel II zuteilen mußte. Ein weiterer Beweis für diese Auffassung konnte damals durch eine andere Synthese dieses Stoffes II erbracht werden, und zwar durch die Anlagerung von Anilin an das Benzalacetone: Das entstandene Produkt war mit dem eben erwähnten 1-Phenyl-1-phenylamino-butanon-(3) identisch³⁾.

1939 wurde das 1-Phenyl-1-phenylamino-butanon-(3) von H. R. Snyder, H. A. Kornberg und J. R. Romig⁴⁾ auf anderem Wege gewonnen. Diese Autoren ließen Aceton auf den Anlagerungskomplex IV von Borfluorid und Benzalanilin einwirken und erhielten mit ziemlich guter Ausbeute (67%) die Verbindung C₁₆H₁₇ON mit dem Schmp. 88—89° (II), die mit dem von uns³⁾ beschriebenen 1-Phenyl-1-phenylamino-butanon-(3) identisch ist. Dieselbe Verbindung (II) konnten sie auch durch die einfache Zugabe von Borfluoridätherat zu einer Lösung von Benzalanilin in überschüssigem Aceton erhalten, wobei sicherlich der Additionskomplex IV als Zwischenstufe der Reaktion auftritt. Die Ergebnisse unserer Versuche haben H. R. Snyder, H. A. Kornberg und J. R. Romig in ihrer Arbeit nicht erwähnt, obwohl das von uns im Jahre 1933 dargestellte 1-Phenyl-1-phenylamino-butanon-(3) (II) auch in der referierenden Literatur zu finden ist⁵⁾.

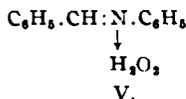
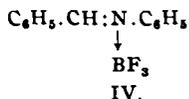
¹⁾ Bull. Soc. chim. France [3] **33**, 159, 395 [1905].

²⁾ Bull. Soc. chim. France [3] **31**, 953, 985 [1904].

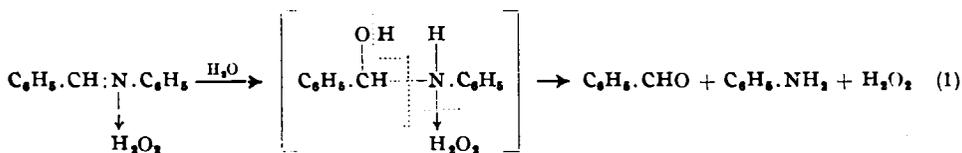
³⁾ E. Macovski u. A. Silberg, Journ. prakt. Chem. [2] **137**, 131 [1933].

⁴⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 3556 [1939].

⁵⁾ C. **1933**, Formelregister S. 215; Chem. Abstr. **27**, Formula Index, S. 8110 [1933].



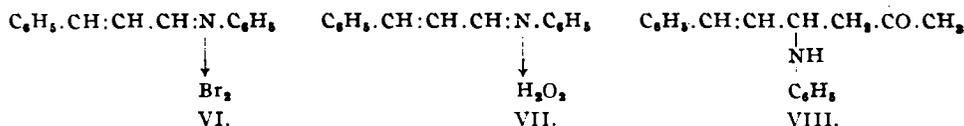
Um die Bildung von 1-Phenyl-1-phenylamino-butanon-(3) (II) bei ihrer Synthese zu erklären, nehmen H. R. Snyder, H. A. Kornberg und J. R. Romig an, daß Borfluorid die Azomethin-Doppelbindung im Benzalanilin durch die Bildung des Anlagerungskomplexes IV weitgehend polarisiert und somit ihre Fähigkeit zur Anlagerung der Methylketone bedeutend steigert⁴⁾. — Einen ähnlichen Reaktionsmechanismus können wir auch bei unserer Synthese in Gegenwart von Wasserstoffperoxyd annehmen: Dieses kann nämlich als eine koordinativ ungesättigte Verbindung mit Benzalanilin einen mehr oder weniger beständigen Komplex V bilden, der dann Aceton an seine, durch das komplexgebundene Wasserstoffperoxyd polarisierte Azomethin-Doppelbindung anlagert und unter Abspaltung von Wasserstoffperoxyd das 1-Phenyl-1-phenylamino-butanon-(3) (II) liefert. — Nach dieser Auffassung läßt sich die Bildung von II aus Benzalanilin und Aceton in Gegenwart von Wasserstoffperoxyd einfacher erklären als durch die frühere Annahme⁵⁾, nach welcher das Wasserstoffperoxyd in Aceton eine schnelle hydrolytische Spaltung des Benzalanilins in Benzaldehyd und Anilin bewirkt und der entstandene Benzaldehyd mit Aceton Benzalacetone liefert, welches sich dann mit Anilin zu der Verbindung II vereinigt. Die Annahme der Bildung des Komplexes V als Zwischenstufe der Reaktion schließt aber die Möglichkeit hydrolytischer Prozesse nicht aus: die Polarisierung der Azomethin-Doppelbindung kann nämlich nicht nur die Steigerung ihrer Reaktionsfähigkeit gegen Aceton, sondern auch gegen Wasser zur Folge haben, so daß eine beschleunigte Hydrolyse im Sinne des Schemas (1) immer noch wahrscheinlich ist, besonders da Schiffsche Basen im allgemeinen ziemlich leicht hydrolysierbar sind.



Bis die weiteren Untersuchungen eine direkte experimentelle Entscheidung zugunsten des einen oder des anderen Reaktionsmechanismus bringen werden, haben wir das Verhalten von Cinnamalanilin gegen Aceton in Gegenwart von Wasserstoffperoxyd untersucht, weil Cinnamalanilin, abweichend von den Aniliden anderer Aldehyde, eine gegen Hydrolyse verhältnismäßig beständige Schiffsche Base ist. Cinnamalanilin kann, ohne sich wesentlich zu zersetzen, mit wäßrigen Säuren gekocht werden; es ist in konzentrierten Säuren ohne Spaltung löslich und fällt aus diesen Lösungen durch Wasserzugabe als Salz wieder aus; die Salze des Cinnamalanilins lassen sich aus heißem Wasser umkristallisieren, ohne sich dabei zu zersetzen⁶⁾. Weiter gibt diese Base ziemlich beständige Anlagerungsprodukte vom Typus VI, wenn man sie in Eisessig mit Halogenen behandelt⁷⁾. Auf Grund dieser Eigenschaften sollte man erwarten, daß Cinnamalanilin mit Wasserstoffperoxyd einen gegen Hydrolyse widerstandsfähigen Komplex VII liefert, der nur dann mit Aceton unter Bildung von VIII reagiert, wenn die Reaktion in einer direkten Acetonanlagerung an die polarisierte Azomethin-Doppelbindung besteht. — Würde die Bildung des Stoffes VIII eine Hydrolyse des Cinnamalanilins (bzw. seines Komplexes VII) im Sinne unserer früheren Annahme voraussetzen, so müßte man bei der angenommenen Hydrolyse-Beständigkeit des hypothetischen Komplexes VII mit keiner oder nur geringer Ausbeute an Verbindung VIII rechnen. Im Falle des Cinnamalanilins kann also die Menge der während der Reaktion gebildeten Verbindung VIII eine indirekte, aber recht wahrscheinliche Auskunft über den Mechanismus der Reaktion geben.

⁴⁾ G. Peine, B. 17, 2117, 2118 [1884].

⁷⁾ Th. James u. C. Judd, Journ. chem. Soc. London 105, 1433 [1914].



Läßt man Wasserstoffperoxyd auf eine Aceton-Lösung des Cinnamalanilins einwirken, so entsteht eine weiße, krystallinische Verbindung $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ON}$ mit dem Schmp. 99—100°. Diese verhält sich wie eine Base, da sie sich in verdünnten Säuren löst und durch Zugabe anorganischer Basen wieder ausfällt. Saure Hydrolyse spaltet sie in Cinnamalacetone, welches als Phenylhydrazon $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2$ mit dem Schmp. 178° identifiziert wurde, und Anilin, das sich nach der Hydrolyse in der wäßrigen Lösung durch die Indophenolreaktion von Runge nachweisen ließ. Bei Einwirkung von Phenylhydrazin entstand das Phenylhydrazon des Cinnamalacetons, Schmp. 177°. Die mit einem Überschuß von Brom versetzte Lösung dieser Verbindung in Chloroform entwickelte zunächst reichlich Bromwasserstoff, wobei zwei Reaktionsprodukte entstanden, deren Trennung mit kochendem Benzin gelang: Dibromcinnamalacetone $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{OBr}_2$, Schmp. 165°, und Tribromanilin $\text{C}_6\text{H}_4\text{NBr}_3$, Schmp. 118°.

Alle diese Reaktionen zeigen, daß die Verbindung $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ON}$ das noch unbekannte 1-Benzal-2-phenylamino-pentanone-(4) (VIII) ist⁹⁾, dessen chemisches Verhalten mit jenem des 1-Phenyl-1-phenylamino-butanone-(3) (II) völlig übereinstimmt. Es ist uns außerdem gelungen, die Formel VIII durch eine andere Synthese der Verbindung $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ON}$ zu bestätigen, und zwar durch die Anlagerung von Anilin an Cinnamalacetone in Gegenwart von Wasserstoffperoxyd.

Aus den obigen Darlegungen folgt, daß die Reaktion zwischen Cinnamalanilin und Aceton in Gegenwart von Wasserstoffperoxyd zu dem erwarteten 1-Benzal-2-phenylamino-pentanone-(4) (VIII) führt. Die Ausbeute an dieser Verbindung (VIII) ist mit der Ausbeute der Reaktion zwischen Benzalanilin und Aceton in Gegenwart von Wasserstoffperoxyd an 1-Phenyl-1-phenylamino-butanone-(3) (II) vollkommen vergleichbar. Der Mechanismus der beiden Reaktionen besteht demnach sehr wahrscheinlich in der direkten Acetonanlagerung an die hypothetischen Komplexe VII bzw. V, und die theoretisch mögliche Hydrolyse der Schiff'schen Basen im Sinne des Schemas (1) für die Bildung der Reaktionsprodukte vom Typus VIII bzw. II ist, wenigstens im Falle des Cinnamalanilins, anscheinend nicht maßgebend.

Beschreibung der Versuche.

Cinnamalanilin $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}$, Schmp. 108°, und Cinnamalacetone $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}$, Schmp. 68°, wurden nach den Vorschriften von O. Doebner und W. Miller⁹⁾, bzw. von L. Diehl und A. Einhorn¹⁰⁾ hergestellt.

1-Benzal-2-phenylamino-pentanone-(4), $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ON}$ (VIII).

a) Reaktion zwischen Cinnamalanilin und Aceton in Gegenwart von Wasserstoffperoxyd: 5 g Cinnamalanilin, 50 ccm Aceton

⁹⁾ Bei der Ableitung der Strukturformel VIII wurde die Konjugierung zwischen der Azomethin-Doppelbindung und der anderen in der Kette der Kohlenstoffatome des Cinnamalanilins vorhandenen Doppelbindung außer acht gelassen und das Reaktionsprodukt in derselben Weise wie das 1-Phenyl-1-phenylamino-butanone-3 (II) formuliert. Spätere Untersuchungen werden zeigen ob die Strukturformel VIII richtig ist, oder ob die Phenylamino-Gruppe an einem anderen Kohlenstoffatom der Pentanonkette sitzt.

⁹⁾ B. 16, 1665 [1883].

¹⁰⁾ B. 18, 2320 [1885].

und 10 ccm Perhydrol werden zunächst zum Sieden erhitzt und dann 7 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann läßt man das Aceton, ohne zu erwärmen, schnell verdampfen, wäscht die zurückgebliebene klebrige Masse gründlich mit destilliertem Wasser und zieht sie mehrmals mit je 400—500 ccm kalter 5-proz. Salzsäure aus. Die saure Lösung wird von den Verunreinigungen abfiltriert und unter ständigem Umrühren mit verd. wäßr. Ammoniak anteilweise versetzt. Ein zu großer Überschuß ist zu vermeiden. Es entsteht eine Trübung, die sich dann zu einer weißlichen krystallinischen Verbindung zusammenballt. Diese wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, bei nicht zu hoher Temperatur getrocknet und dann zunächst aus Benzin und weiter aus verd. Äthylalkohol umkrystallisiert. Die weiße, nadelförmig krystallisierende Verbindung ist in Äther, Chloroform und Benzol leicht, in Wasser und kaltem Benzin schwer löslich. Schmp. 99—100°.

0.1196 g Sbst.: 0.3563 g CO₂, 0.0740 g H₂O. — 15.66 mg Sbst.: 0.740 ccm N₂ (21°, 753 mm). 0.3706 g Sbst. in 23.015 g Benzol: Δ = 0.320°.

C₁₈H₁₉ON (265.34). Ber. C 81.47, H 7.22, N 5.28, Mol.-Gew. 265.

Gef. „ 81.30, „ 6.92, „ 5.33, „ 257.

b) Anlagerung von Anilin an Cinnamalaceton: 5 g Cinnamalaceton, 20 ccm Aceton, 3 ccm Anilin und 8 ccm Perhydrol werden bis zum Sieden erhitzt und dann bei Zimmertemperatur 3 bis 4 Stdn. stehengelassen. Dann läßt man das Aceton verdampfen (ohne zu erwärmen) und verarbeitet das Reaktionsprodukt genau wie unter a) beschrieben. Man erhält eine weiße, krystallinische Verbindung mit dem Schmp. 99°, die mit dem eben beschriebenen 1-Benzal-2-phenylamino-pentanon-(4) (VIII) identisch ist. Eine Mischschmelzprobe zeigt keine Erniedrigung. Ausbeute etwas besser als bei a).

15.15 mg Sbst.: 0.696 ccm N₂ (22°, 755 mm).

C₁₈H₁₉ON (265.34). Ber. N 5.28. Gef. N 5.18.

Hydrolyse von 1-Benzal-2-phenyl-amino-pentanon-(4) (VIII).

0.5 g Verbindung VIII mit dem Schmp. 99°, 20 ccm Wasser und 1.5 ccm konz. Salzsäure werden 1/2 Stde. am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Die am Anfang klare Lösung wird nach einiger Zeit trübe und scheidet eine ölige Verbindung aus. Dieses Öl ist unreines Cinnamalaceton.

Man nimmt nach dem Erkalten der Mischung das Öl mit Äther auf, verdampft die äther. Lösung und behandelt den Rückstand unter vorsichtigem Erwärmen und stetigem Reiben (Glasstab) mit einigen Tropfen Phenylhydrazin. Es entsteht eine feste, gelbe Masse, die in kochendem Äthylalkohol gelöst wird. Gibt man zu der heiß filtrierten alkohol. Lösung einige Tropfen Wasser, so scheidet sich bald eine gelbe krystallinische Verbindung von der Zusammensetzung C₁₈H₁₉N₃ und dem Schmp. 178° aus, die mit dem Phenylhydrazon des Cinnamalacetons¹¹⁾ identisch ist. Mischschmelzprobe zeigt keine Erniedrigung.

4.82 mg Sbst.: 14.52 mg CO₂, 3.00 mg H₂O. — 7.65 mg Sbst.: 0.706 ccm N₂ (20°, 760 mm).

C₁₈H₁₉N₃ (262.34). Ber. C 82.41, H 6.92, N 10.68. Gef. C 82.21, H 6.97, N 10.54.

In der wäßr. sauren Lösung, die nach dem Entfernen des Cinnamalacetons mittels Äthers geblieben ist, kann nach dem Neutralisieren die Anwesenheit von Anilin durch tropfenweise Zugabe einer Natriumhypochloritlösung

¹¹⁾ L. Diehl u. A. Einhorn, B. 18, 2323 [1885]: Schmp. 180°. — W. Borsche u. A. Roth, B. 54, 2234 [1921]: Schmp. 177—178°.

nachgewiesen werden: Es entsteht eine purpurviolette Färbung (Indophenolreaktion von Runge)¹²⁾.

Verhalten von 1-Benzal-2-phenylamino-pentanon-(4) (VIII) gegen Phenylhydrazin: 0.5 g 1-Benzal-2-phenylamino-pentanon-(4) werden in 20 ccm Eisessig gelöst und zu der Lösung 5 ccm Wasser und 1 g Phenylhydrazin gegeben. Nach 10 Min. Erwärmen auf dem Wasserbade gießt man die warme Flüssigkeit in 200 ccm kaltes Wasser, filtriert nach einiger Zeit die gelbe Verbindung, die sich inzwischen abgesetzt hat, und krystallisiert sie wie oben aus siedendem Äthylalkohol um. Gelbe Krystalle mit dem Schmp. 177°. Die Verbindung ist mit dem oben erwähnten Cinnamalacetophenylhydrazon $C_{18}H_{18}N_2$ ¹¹⁾ identisch. Keine Erniedrigung des Mischschmelzpunktes.

0.78 mg Subst.: 0.946 ccm N_2 (24°, 748 mm).

$C_{18}H_{18}N_2$ (262.34). Ber. N 10.68. Gef. N 10.75.

Verhalten von 1-Benzal-2-phenylamino-pentanon-(4) (VIII) gegen Brom: 0.5 g 1-Benzal-2-phenylamino-pentanon-(4) werden in 5 ccm Chloroform gelöst und hierzu tropfenweise 3.0 ccm Brom unter Kühlung mit Leitungswasser gegeben. Während der Reaktion entwickelt sich reichlich Bromwasserstoff. Dann läßt man Chloroform und das überschüssige Brom in einem Luftstrom verdampfen und zieht den Rückstand mehrmals mit kleinen Mengen warmem, leichtsiedendem Benzin (80—100°) aus.

Der in Benzin lösliche Anteil bleibt nach dem Verdampfen des Benzins als eine feste, weiße Masse zurück, die, nach gründlichem Auswaschen mit Äther, aus Äthylalkohol umkrystallisiert wird. Man erhält kleine, weiße, in Äther fast unlösliche, stickstofffreie Krystalle, die sich bei 165° unter Schwärzung und Gasentwicklung zersetzen. Das so erhaltene Dibromcinnamalacetone $C_{12}H_{12}OBr_2$ ist mit dem auf anderem Wege dargestellten Dibromcinnamalacetone (vergl. die im folgenden beschriebene Synthese nach L. Diehl und A. Einhorn) identisch und zeigt bei der Mischschmelzprobe keine Erniedrigung.

Der in Benzin unlösliche Teil wird getrocknet und dann aus Äthylalkohol umkrystallisiert. Man erhält weiße Nadeln, die bei 118° schmelzen. Das erhaltene Tribromanilin $C_6H_4NBr_3$ ¹³⁾ zeigt mit dem durch Bromierung von Anilin erhaltenen Tribromanilin keine Schmelzpunktserniedrigung und gibt, in konz. Schwefelsäure gelöst, mit verd. Salpetersäure eine violette, mit Nitritlösung zunächst eine rote, dann violette Färbung (Farbreaktion von E. Bamberger¹⁴⁾).

Dibromcinnamalacetone $C_{12}H_{12}OBr_2$: Diese Verbindung wurde nach der Vorschrift von L. Diehl und A. Einhorn¹⁵⁾ hergestellt. Man läßt eine äther. Brom-Lösung zu einer Lösung von Cinnamalacetone in Äther so lange zufließen, bis die Färbung durch Brom bestehen bleibt. Es scheidet sich eine weiße, in Äther kaum lösliche Verbindung aus, die, aus Äthylalkohol einmal umkrystallisiert, bei 165—166° unter Zersetzung (Schwärzung und Gasentwicklung) schmilzt. (Nach L. Diehl und A. Einhorn: Zers.-Pkt. 173.5°)

¹²⁾ Vergl. H. Meyer, Nachweis und Bestimmung organischer Verbindungen Ber lin 1933 S. 365.

¹³⁾ Vergl. Körner, Jahresber. Fortschr. Chem. 1875, 342; R. Fittig u. E. Büchner, A. 188, 26 [1877]. — W. Fuchs, Monatsh. Chem. 36, 132 [1915].

¹⁴⁾ B. 35, 3710 [1902].

¹⁵⁾ B. 18, 2323 [1885].