Synthesen von kernsubstituierten N,N-Diphenyl- β -alaninen

Von

O. Hromatka, F. Sauter, M. Knollmüller und P. Stütz

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 3. Mai 1966)

N,N-Diphenyl- β -alanine mit Substituenten in einem oder in beiden Phenylresten wurden durch Umsetzung von entsprechenden Diphenylaminderivaten mit β -Propiolacton erhalten. In ähnlicher Weise reagierte Diphenylamin mit γ -Butyrolacton zu γ -(N,N-Diphenylamino)-buttersäure. 4,4'-Diäthylidiphenylamin und 2-Chlor-6-methyl-diphenylamin wurden als Ausgangsmaterialien für die entsprechenden β -Alanine hergestellt.

N,N-Diphenyl- β -alanines with substituents in one or in both of the phenyl groups were synthesized by reactions of the corresponding diphenylamine derivatives with β -propiolactone. Similarly diphenylamine reacted with γ -butyrolactone to give γ -(N,N-diphenylamino)-butyric acid. 4,4'-Diethylidiphenylamine and 2-chloro-6-methyldiphenylamine were prepared as starting materials for the corresponding β -alanines.

Zur Herstellung von in den aromatischen Ringen substituierten 1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-Derivaten von einem von uns schon früher beschriebenen^{1, 2} Typ wurden nun als Ausgangsprodukte für entsprechende Cyclisierungen verschiedene kernsubstituierte N,N-Diphenyl- β -alanine synthetisiert. Als Ausgangsmaterial dienten in allen Fällen die entsprechend substituierten Diphenylamine. Da diese bei Cyanäthylierungen unter verschiedenen Bedingungen immer nur relativ mäßige Ausbeuten an zu den gewünschten β -Alanin-Derivaten verseifbaren β -(Diphenylamino)-propionitrilen ergaben, wurden sie mit β -Propiolacton unter $ZnCl_2$ -Katalyse umgesetzt.

In einem Fall, bei Verbindung **9**, wurde zuerst mittels β -Brompropionsäureäthylester der N-substituierte β -Alanin-äthylester hergestellt, der dann zur gewünschten Säure hydrolysiert wurde.

¹ O. Hromatka und F. Sauter, Mh. Chem. **97**, 1011 (1966).

² O. Hromatka, F. Sauter und P. Stütz, Mh. Chem. **97**, 1021 (1966).

Wie erwartet, zeigte sich bei der N-Alkylierung der 2,6-disubstituierten Diphenylamine (Verbindungen **7** und **8**) eine merkliche Reaktionsbehinderung gegenüber den anders substituierten Diphenylaminen.

Als Ausgangsmaterialien dienten neben literaturbekanntem 4-Chlor-diphenylamin, 4-Methoxy-diphenylamin, 3-Äthoxy-diphenylamin, 2,6-Dimethyl-diphenylamin und 4,4'-Dimethyl-diphenylamin auch die von uns hergestellten folgenden beiden Verbindungen:

1. p,p'-Diäthyl-diphenylamin (**1**), welches durch Erhitzen von p-Äthylanilin und p-Äthylanilin-hydrochlorid im Einschlußrohr erhalten wurde, und

2. 2-Chlor-6-methyl-diphenylamin (**3**), welches durch Umsetzen von 2-Chlor-6-methylanilin mit o-Chlorbenzoesäure und Decarboxylieren der erhaltenen 2-Chlor-6-methyl-diphenylamin-2'-carbonsäure (**2**) gewonnen wurde.

Tab. 1 gibt eine Übersicht über die von uns hergestellten β -Alaninderivate:

Tabelle 1

4	N-Phenyl-N-(4-chlorphenyl)- β -alanin
5	N-Phenyl-N-(4-methoxyphenyl)- β -alanin
6	N-Phenyl-N-(3-äthoxyphenyl)- β -alanin
7	N-Phenyl-N-(2,6-dimethylphenyl)- β -alanin
8	N-Phenyl-N-(2-chlor-6-methylphenyl)- β -alanin
9	N,N-Di-(4-methylphenyl)- β -alanin
10	N,N-Di-(4-äthylphenyl)- β -alanin

Neben den genannten Verbindungen wurde — für Vergleichszwecke — auch ein Homologes des Grundkörpers dieser Reihe, die γ -(N,N-Diphenylamino)-buttersäure (**11**), durch Umsetzen von Diphenylamin mit γ -Butyrolacton erhalten.

Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelz- und Zersetzungspunkte sind nach *Kofler* bestimmt und unkorrigiert; die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

4,4'-Diäthyl-diphenylamin (**1**)

146 g p-Äthylanilin-hydrochlorid und 158 g p-Äthylanilin wurden im Einschlußrohr 20 Stdn. auf ca. 220° erhitzt. Beim Digerieren des Reaktionsgemisches mit verd. HCl verblieb rohes **1** als Öl. Es wurde ausgeäthert, die Lsg. über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. **1** destillierte bei 150-155°/0,2 Torr: 14,0 g zu gelben Kristallen erstarrendes Destillat. Schmp. nach Umkrist. aus n-Hexan 34—36°.

C₁₆H₁₉N. Ber. C 85,28, H 8,50. Gef. C 85,24, H 8,73.

2-Chlor-6-methyl-diphenylamin-2'-carbonsäure (2)

30,0 g K-Salz der 2-Chlorbenzoesäure, 40,0 g 2-Chlor-6-methylanilin und 4,0 g Kupferpulver (gewonnen durch Reduktion von CuO bei 350° im H₂-Strom) wurden in 60 ml Amylalkohol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Benzol aufgenommen, die Benzollösung mehrfach mit verd. HCl ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Die zurückbleibenden Kristalle wurden abgesaugt und mit Petroläther gewaschen; Ausb. 14,6 g. Für die Analyse wurde eine kleine Menge durch Sublimation bei 130—143° (Luftbadtemp.) und 10⁻³ Torr gereinigt: farblose Kristalle, Schmp. 215—216° (nach Veränderung in der Kristallstruktur ab ca. 150°).

C₁₄H₁₂ClNO₂. Ber. C 64,24, H 4,62, Cl 13,55.

Gef. C 64,42, H 4,76, Cl 13,54.

2-Chlor-6-methyl-diphenylamin (3)

14,0 g **2** wurden ca. 20 Min. auf 250° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in CHCl₃ aufgenommen, unverändertes **2** durch mehrfaches Ausschütteln mit verd. NH₃ entfernt, die Lösung über K₂CO₃ getrocknet und eingedampft: 10,3 g rohes **3** (dunkles Öl). Destillation bei 95—110° (Luftbadtemp.) und 10⁻³ Torr gab 9,3 g eines rasch durchkristallisierenden Öles. Aus Methanol farblose Plättchen, Schmp. 46—47,5°.

C₁₃H₁₂ClN. Ber. Cl 16,29, N 6,43. Gef. Cl 16,08, N 6,35.

Kernsubstituierte N,N-Diphenyl- β -alanine (4—10)

Die Verbindungen **4—10** wurden alle in vergleichbarer Weise hergestellt, so daß die experimentellen Angaben auf ein allgemein formuliertes Paradigma, kombiniert mit tabellarischen Übersichten der Daten für jeden Einzelfall, reduziert werden können:

Das substituierte Diphenylamin wird geschmolzen und bei ca. 130° (Innentemp.) mit einer kleinen Menge ZnCl₂ versetzt. Sofort danach wird innerhalb von wenigen Min. β -Propiolacton bei 140—160° (Innentemp.) zuge- tropft und das Reaktionsgemisch anschließend noch ca. 5—15 Min. auf 150—160° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt in Äther gelöst, durch mehrfaches Schütteln mit verd. HCl das ZnCl₂ entfernt und dann die gewünschte Carbonsäure durch mehrmalige Extraktion mit verd. NaOH und anschließendes Ansäuern der alkalischen Lösung isoliert. Höher schmelzende Produkte werden abgesaugt, niedrig schmelzende ausgeäthert.

N,N-Di-(4-methylphenyl)- β -alanin (9) über den 9-Äthylester

11,0 g 4,4'-Dimethyldiphenylamin wurden bei 80° (Innentemp.) mit einer Suspension von 12 g AlCl₃ in 20 ml Tetrachloräthan versetzt. Dann wurden bei 40° (Innentemp.) 17,0 g β -Brompropionsäureäthylester innerhalb von 20 Min. zuge- tropft. Das Reaktionsgemisch wurde 5 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, dann auf Eis gegossen und mehrfach ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde eingedampft, der Rückstand mit 15 g NaOH und 100 ml Wasser in 300 ml Methanol 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach Einengen in Wasser gegossen, die wäßrige Lösung filtriert und angesäuert. Das ausfallende Öl wurde ausgeäthert, der Äther über Na₂SO₄ getrocknet und abdestilliert: 4,1 g **9** als ölige Rückstand, der beim Anreiben mit Petroläther durchkristallisierte: farblose Stäbchen, Schmp. 79—80°.

Tabelle 2

Nr.	Menge der Diphenylamin- komponente (g)	ZnCl ₂ -Zusatz Menge (g)	Temp.	β-Propiolacton-Zusatz Menge (g)	Dauer u. Temp.	Deuer u. Temp. des anschließenden Erhitzens	Ausb. g
4	40,0	1,0	140°	15,0	15 Min., 160—165°	—	30,4
	80,0	2,0	140°	30,0	20 Min., 160—170°	—	58,9
5	51,0	1,5	20°	25,0	15 Min., 135—160°	1,5 Stdn., 110°	40,8
	41,9	1,0	130°	18,0	15 Min., 140—150°	—	40,7
6	20,0	0,5	140°	7,5	5 Min., 140—160°	—	17,7
7	4,0	0,5	20°	2,0	5 Min., 160°	—	0,7
	10,0	0,5	140°	4,3	10 Min., 150—160°	10 Min., 140°	1,0
	9,5	0,5	20°	5,0	5 Min., 140°	5 Min., 160°	0,8
	11,5	0,5	140°	6,0	90 Min., 180°	30 Min., 180°	1,1
8	9,2	0,3	20°	3,6	3 Min., 130°	10 Min., 120—150°	1,2
	8,0	0,3	20°	3,2	— 20°	3,5 Stdn., 150—155°	0,66
	6,8	0,3	20°	2,7	— 20°	2 Stdn., 100°	0,51
9	20,0	0,5	140°	7,3	10 Min., 150°	—	16,2
10	10,2	0,5	140°	3,7	10 Min., 150—165°	10 Min., 140°	11,4

Tabelle 3. Endprodukte

Substanz	Beschreibung	Umkristallisiert aus	Schmp.	Summenformel	Ber.	Analyse Gef.
4	farblose Plättchen	Benzol/ <i>P</i> -Ä und wäbr. CH ₃ OH	110—112°	C ₁₅ H ₁₄ ClNO ₂	C 65,34 H 5,12 N 5,08	C 65,70 H 5,24 N 5,15
5	farbl. Plättchen	Aceton	128—130°	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃	C 70,83 H 6,32 N 5,16	C 70,47 H 6,48 N 5,09
6	farbl. Nadeln	n-Hexan	62—64°	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	C 71,56 H 6,71 N 4,91	C 71,77 H 6,63 N 4,86
7	farbl. Kristalle	wäbr. CH ₃ OH	143—145°	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂	C 75,81 H 7,11 N 5,20	C 76,03 H 7,11 N 5,31
8	farbl. Plättchen	<i>P</i> -Ä	147—148°	C ₁₆ H ₁₆ ClNO ₂	C 66,32 H 5,56 Cl 12,24	C 66,46 H 5,59 Cl 12,44
9	farbl. Kristalle	Chromatogr. auf Al ₂ O ₃	77—80°	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂	C 75,81 H 7,11 N 5,20	C 75,96 H 7,23 N 5,18
10	gelbl. Öl S-Benzyl-isothiuroniumsalz von 10, farblose Kristalle	Aceton	137—138°	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₂	C 69,96 H 7,17	C 69,95 H 6,99

γ -(Diphenylamino)-buttersäure (11)

In ein eisgekühltes Gemisch von 10,2 g γ -Butyrolacton in 5 ml Tetrachloräthan und 5 ml Nitrobenzol wurden unter magnet. Rühren 16,0 g AlCl_3 und anschließend 10,0 g Diphenylamin portionsweise eingetragen. Nach dreitäg. Stehen bei Raumtemp. wurde das Reaktionsgemisch unter Kühlen mit Wasser zersetzt. Nach Verdünnen der organischen Schicht mit Äther wurde die Säure mit *n*-NaOH extrahiert; Ansäuern des alkalischen Extraktes lieferte ein dunkles Öl, das langsam zu 2,45 g dunkelgefärbten Kristallen erstarrte. Nach Umfällen aus Benzol—Hexan, wobei sich zuerst ein schwarzes Harz abschied, 1,8 g gelbliche Kristalle, Schmp. 81—83°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Ber. C 75,27, H 6,71. Gef. C 75,51, H 6,62.