

Über die Synthese einiger β -Alanin-Derivate

Von

Otto Hromatka, Max Knollmüller und Werner Graf

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 17. Dezember 1975)

The Synthesis of Several β -Alanine Derivatives

The title compounds are obtained by reaction of primary amines either with β -propiolactone or with methyl acrylate or acrylonitrile and subsequent hydrolysis.

Durch eine Abhandlung von *Gatta* und Mitarb.¹, in der die Herstellung von N-(2-Benzoylphenyl)- β -alanin (**2 a**) und dessen 4-Chlorderivat (**2 b**) aus 2-Amino- bzw. 2-Amino-5-chlorbenzophenon und β -Propiolacton in Acetonitril beschrieben ist, sehen wir uns veranlaßt, über die Darstellung einiger verwandter β -Alanine kurz zu berichten.

Der Syntheseweg dieser Verbindungen ist im folgenden Reaktionsschema dargestellt.

Die Herstellung von **2 a** erfolgte sowohl durch Umsetzen von **1 a** mit Acrylnitril in Gegenwart von Essigsäure bei 147° und anschließende Verseifung wie auch durch Reaktion von **1 a** mit β -Propiolacton in siedendem Aceton. **2 b** wurde aus **1 b** und β -Propiolacton in Gegenwart von $ZnCl_2$ ohne Lösungsmittel in guter Ausbeute gewonnen. **2 a** und **2 b** wurden in gelben Kristallen erhalten; die gefundenen Schmelzpunkte von 129° bzw. 134—136° stimmen mit den Angaben der Lit.¹ überein.

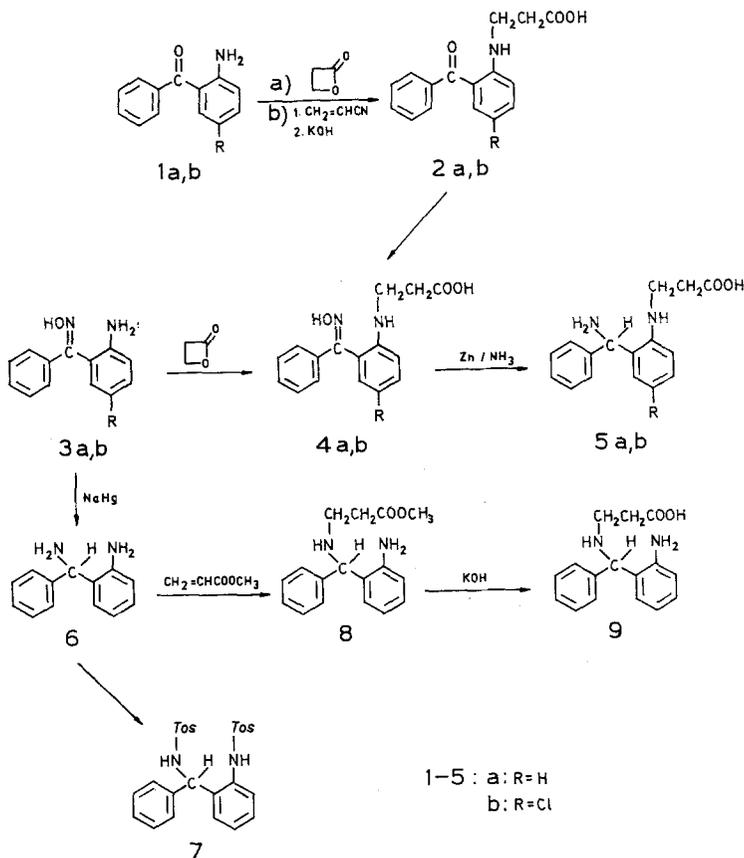
Das Oxim **4 a** wurde durch Umsetzen von 2-Aminobenzophenon- α -oxim (**3 a**)² mit β -Propiolacton in der (*Z*)-Form erhalten, während bei der Oximierung von **2 a** das (*Z*)/(*E*)-Gemisch anfiel und das (*Z*)-Isomere nur in geringer Menge aus der Mutterlauge gewonnen werden konnte. Vom Oxim **4 b** hingegen wurde nach beiden Methoden nur das (*Z*)-Isomere isoliert.

Experimenteller Teil

Von allen beschriebenen Verbindungen liegen stimmende Elementaranalysen vor; diese wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Sämtliche Schmelzpunkte wurden, wenn nicht anders angegeben, nach *Kofler* bestimmt und sind unkorrigiert.

Ä = Äther, EE = Essigester.



N-[2-(α -Hydroxyiminobenzyl)-phenyl]- β -alanin (4 a)

a) (*Z*)-Form aus 2-Aminobenzophenon- α -oxim (3 a)

6,80 g 3 a (α -Form), 2,25 g β -Propiolacton und 50 ml Aceton wurden 16 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und Aceton abdestilliert. Nach Aufnehmen in Ä wurde mehrmals mit verd. NaOH extrahiert, die vereinigten NaOH-Extrakte filtriert und mit verd. HCl auf pH = 4 gebracht, worauf sich ein zähes Öl abschied. Durch Extraktion mit Ä wurden 7,68 g (84,5% d. Th.) 4 a-(*Z*)-Form als rasch kristallisierendes Öl erhalten. Aus EE farblose Kristalle, Schmp. 160—162°.

b) Aus *N*-(2-Benzoylphenyl)- β -alanin (2 a)

Die Mischung von 12,45 g 2 a, 15,0 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, 50 ml Pyridin und 250 ml Alkohol wurde 25 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und bei ver-

mind. Druck eingedampft. Nach Aufnehmen in \ddot{A} wurde mit verd. NaOH extrahiert, die NaOH-Extrakte über Hyflo filtriert und mit verd. HCl auf pH = 4 gebracht, worauf sich ein gelbes Öl abschied. Es wurde mit \ddot{A} extrahiert, eingedampft und der Rückstand durch Behandlung mit \ddot{A} zum Kristallisieren gebracht: 5,52 g (42,2% d. Th.) **4 a** [(*Z*) + (*E*)-Form], blaßgelbe Kristalle, Schmp. (im Röhrchen) 145—148°. Durch Eindampfen der Mutterlauge und zweimaliges Umkristallisieren aus *EE* wurden 1,6 g (12,2%) **4 a** [(*Z*)-Form] in farblosen Kristallen, Schmp. 160—162°, erhalten. Der Mischschmp. mit dem unter a) erhaltenen Produkt zeigte keine Depression.

N-[2-(α -Hydroxyimino-4-chlorbenzyl)-phenyl]- β -alanin [(*Z*)-Form] (**4 b**)

a) Aus 2-Amino-5-chlorbenzophenon- α -oxim (**3 b**)

Die Mischung von 5,3 g **3 b** (α -Form), 1,61 g β -Propiolacton und 50 ml Aceton wurde 16 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Isolierung von **4 b** erfolgte in der gleichen Weise wie bei **3 a** unter a) beschrieben. Ausb. 4,3 g (63% d. Th.), farblose Kristalle (*EE*), Schmp. 169—171°.

b) Aus *N*-[(2-Benzoyl-4-chlor)-phenyl]- β -alanin (**2 b**)

Die Mischung von 18,0 g **2 b**, 20,0 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, 75 ml Pyridin und 300 ml Alkohol wurde 48 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Es wurde, wie bei **4 a** unter b) beschrieben, aufgearbeitet. Das durch Eindampfen des \ddot{A} -Extraktes erhaltene Rohprodukt wurde durch Behandlung mit *EE*/ \ddot{A} zum Kristallisieren gebracht: 6,3 g (33,5% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 167—171°, nach Umkristallisieren aus *EE* 170—172°. Der Mischschmp. mit dem unter a) erhaltenen Produkt zeigte keine Depression.

N-[2-(α -Aminobenzyl)-phenyl]- β -alanin (**5 a**)

Die Mischung von 11,3 g **4 a**, 50 ml Alkohol, 260 ml konz. NH_3 , 15 g Zn-Staub und 1,5 ml Eisessig wurde 4 Stdn., und nach Zugabe von weiteren 5 g Zn-Staub noch 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Es wurde abgesaugt, H_2S bis zur vollständigen Fällung von ZnS eingeleitet, abgesaugt und zur Trockene eingedampft. Es wurde in 200 ml H_2O aufgenommen, abgesaugt und getrocknet: 7,75 g (72% d. Th.) farbloses Pulver. Nach Sättigung des Filtrates mit Na_2SO_4 schieden sich weitere 1,15 g **5 a** (10,6%) ab. Aus *DMF*/ \ddot{A} farbloses Pulver, Schmp. (im Röhrchen) 174—176° (Zers.).

N-[2-(α -Aminobenzyl)-4-chlorphenyl]- β -alanin (**5 b**)

Die Mischung von 8,9 g **4 b**, 35 ml Alkohol, 180 ml konz. NH_3 , 15 g Zinkstaub und 1 ml Eisessig wurde 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Es wurde abgesaugt, H_2S bis zur vollständigen Fällung von ZnS eingeleitet, abgesaugt und zur Trockene eingedampft. Das verbleibende weiße Pulver wurde mit Wasser, Alkohol und \ddot{A} gewaschen: 8,05 g (94,7% d. Th.), Schmp. 180—185° (Zers.), der sich nach Lösen in verd. NH_3 und Ausfällen mit HCl nicht mehr änderte.

2-Aminobenzhydrylamin (**6**)

25,4 g 2-Aminobenzophenonoxim wurden in 800 ml Alkohol gelöst, 1000 g 2proz. Na-Amalgam eingetragen und unter Schütteln im Verlauf 1 Stde. 60 ml Eisessig portionenweise bei 60—65° und innerhalb 40 Min.

weitere 60 ml Eisessig bei 75° zugegeben. Nach Abtrennen von Hg wurde im Vak. eingengt, mit Wasser verdünnt und mit NaOH stark alkalisch gemacht. Durch Extraktion mit \dot{A} und Destillieren im Kugelrohr (10⁻⁴ Torr, 100—110°) wurden 17,2 g (72,5% d. Th.) **6** als farbloses Öl erhalten.

Das *N,N*-Ditosylat (**7**) wurde in üblicher Weise durch Umsetzen von **6** mit Tosylchlorid in absol. Pyridin hergestellt: farblose Kristalle (Eisessig), Schmp. 185,5—186,5°.

β -(2-Aminobenzhydrylamino)-propionsäuremethylester (**8**)

Zur Lösung von 5,5 g **6** in 10 ml absol. Methanol wurde innerhalb 15 Min die Lösung von 2,6 g Acrylsäuremethylester in 20 ml absol. Äthanol unter Rückfluß getropft und 45 Min. weitergekocht. Es wurde im Vak. eingedampft, 10 ml absol. Methanol in 1,5 ml Acrylsäuremethylester zugegeben und weitere 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen wurde in \dot{A} aufgenommen und mehrmals mit verd. HCl ausgeschüttelt. Die HCl-Extrakte wurden mit konz. NH₃ stark alkalisch gemacht. Durch Extraktion mit \dot{A} wurden 6,72 g (85,4%) **8** erhalten, das beim Destillieren im Kugelrohr (10⁻⁴ Torr, 135—145°) als hellgelbes, zähes Öl überging.

N-(2-Aminobenzhydryl)- β -alanin (**9**)

Die Mischung von 5,95 g **8**, 5 g KOH, 50 ml Methanol und 5 ml H₂O wurde 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und eingedampft. Nach Verdünnen mit 100 ml H₂O wurde mit verd. HCl auf pH = 7 gebracht und mit NaCl gesättigt. Durch Extraktion mit CHCl₃ wurden 5,66 g (100% d. Th.) **9** als gelblicher, fester Rückstand erhalten. Aus \dot{A} wurde **9** als farbloses Pulver mit $\frac{2}{3}$ Kristallwasser pro Molekül und einem Schmelzbereich von 80—90° erhalten.

Literatur

- ¹ F. Gatta, M. Tomassetti, V. Zaccari und R. Landi Vittory, Eur. J. Med. Chem. — Chim. Ther. **9**, 133 (1974).
- ² L. H. Sternbach, S. Kaiser und E. Reeder, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 475 (1960).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. M. Knollmüller
 Institut für Organische Chemie
 Technische Universität Wien
 Getreidemarkt 9
 A-1060 Wien
 Österreich