

KARL-DIETRICH GUNDERMANN und GERHARD HOLTSMANN

## Äthylenimin-carbonsäure-(2)-äthylester.

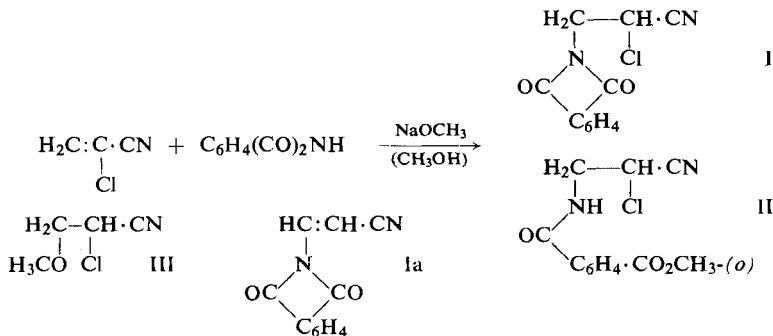
### DL-Serin und DL-Isoserin aus $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäure

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 4. November 1957)

Durch Hydrolyse des Chloratoms der  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäure bei  $p_H$  5 entsteht DL-Serin, wobei als Zwischenstufe Äthylenimin-carbonsäure-(2) anzunehmen ist. DL-Isoserin erhält man glatt aus Oxazolidon-(2)-carbonsäure-(5), die durch Umsetzung von  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäure mit Natriumhydrogencarbonat gewonnen wird. Durch Chlorwasserstoff-Abspaltung aus  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäure-äthylester-hydrochlorid mit Triäthanolamin wird Äthylenimin-carbonsäure-(2)-äthylester dargestellt.

In Gegenwart katalytischer Mengen von Natriummethylat-Lösung ließ sich Phthalimid recht glatt an  $\alpha$ -Chlor-acrylnitril addieren<sup>1)</sup>. Arbeitete man wie bei der Addition von Phthalimid an Acrylnitril<sup>2)</sup> mit einem sehr großen Überschuß an  $\alpha$ -Chlor-acrylnitril, so entstand  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -phthalimido-propionitril (I); die Umsetzung äquimolekularer Mengen lieferte  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -[2-carbomethoxy-benzoylamino]-propionitril (II):



Voraussetzung für die Bildung von II ist die Anwesenheit von soviel Methanol im Reaktionsgemisch, daß die durch den basischen Katalysator beförderte Methanolyse einer N—CO-Bindung in dem wohl stets als Primäraddukt auftretenden I möglich ist. Da aber  $\alpha$ -Chlor-acrylnitril in Gegenwart von Natriummethylat ebenfalls leicht Methanol zu III addiert, unterbleibt die Methanolyse von I in Gegenwart eines großen Chloracrylnitril-Überschusses.

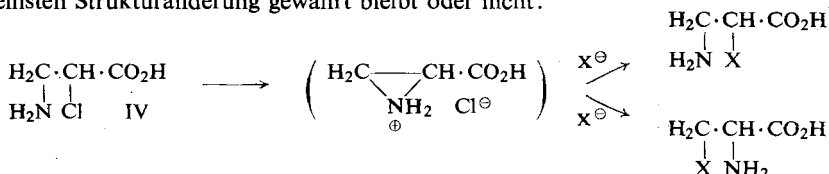
Längere Einwirkung von Triäthylamin auf I führt zu  $\beta$ -Phthalimido-acrylnitril (Ia), dessen C=C-Doppelbindung wenig reaktionsfähig ist. Es zeigt keine Polymerisationstendenz.

<sup>1)</sup> K.-D. GUNDERMANN und G. HOLTSMANN, Angew. Chem. **68**, 462 [1956]; vgl. auch K.-D. GUNDERMANN, Vortragsreferat Nordwestdeutsche Chemiedozenten-Tagung Münster 1957, Angew. Chem. **69**, 400 [1957].

<sup>2)</sup> A. GALAT, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1414 [1945].

Sowohl aus I als auch — besonders glatt — aus II konnte man durch 4 stdg. Hydrolyse mit 20-proz. Salzsäure das Hydrochlorid der  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäure (IV) darstellen (Ausb. 70–80% d.Th.). Damit ist das bisher nur relativ schwierig über Isoserin<sup>3)</sup> zugängliche IV-Hydrochlorid auch in größeren Mengen bequem darstellbar geworden. Die freie Säure IV wurde aus dem Hydrochlorid durch Umsetzung mit einem Äquiv. LiOH oder Ammoniak ebenso gewonnen wie die isomere  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure aus ihrem Hydrochlorid<sup>4)</sup>.

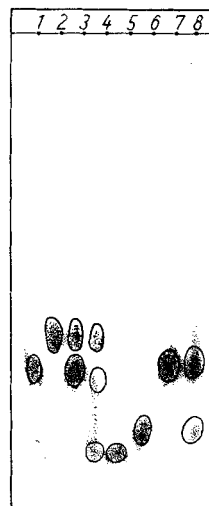
SCHÖBERL und BRAUN<sup>3)</sup> hatten IV durch Umsetzung mit  $\text{Na}_2\text{S}_2$  in Isocystin übergeführt, somit also eine normale Substitutionsreaktion am Chloratom beobachtet. Man sollte jedoch erwarten, daß unter geeigneten Reaktionsbedingungen bei einer solchen Substitutionsreaktion auch Umlagerung der Aminogruppe in die  $\alpha$ -Stellung eintreten könnte, weil IV eine zur Äthylenimin-Ringbildung befähigte Gruppierung enthält<sup>5)</sup>. Tritt ein solcher Ring aber intermediär bei einer Substitutionsreaktion auf, so hängt es von dessen Wiederaufspaltungs-Mechanismus ab, ob das Prinzip der kleinsten Strukturänderung gewahrt bleibt oder nicht:



Erste Hinweise dafür, daß die Substitution des Chloratoms tatsächlich zumindest teilweise unter Umlagerung der Aminogruppe erfolgen kann, fanden wir bei der Einwirkung von Natronlauge auf IV. Es wurde ein Gemisch von DL-Serin und DL-Isoserin erhalten, und zwar in einem Mengenverhältnis von etwa 2:1 (ermittelt aus dem Infrarotspektrum der Mischung) (vgl. Abbild. 1). Interessant ist, daß eine entsprechende Umsetzung von  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure mit Natronlauge nur Spuren von Isoserin ergab.

Abbild. 1. Produkte der Einwirkung von Natronlauge auf IV

1. Serin
2. Isoserin
3. Gemisch von Serin und Isoserin, erhalten aus IV und NaOH
4. Serin, Isoserin, Chlor-amino-propionsäure vgl. Anm. 1.
5.  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäure
6.  $\alpha$ -Alanin
7.  $\beta$ -Alanin
8. Gemisch von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Alanin, erhalten durch Reduktion des Gemischs 3 mit P/HJ



<sup>3)</sup> A. SCHÖBERL und H. BRAUN, Liebigs Ann. Chem. **542**, 274 [1939].

<sup>4)</sup> E. FISCHER und K. RASKE, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 3717 [1907].

<sup>5)</sup> Vgl.z. B. P. D. BARTLETT, S. D. ROSS und C. G. SWAIN, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2971 [1947]; s. a. P. D. BARTLETT, The Study of Organic Reaction Mechanisms in H. GILMAN, Organic Chemistry, III, S. 40, New York 1953.

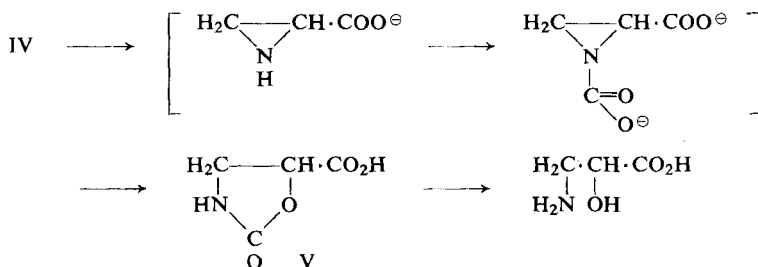
Wie die Tabelle zeigt, erfolgte die partielle Umlagerung der Aminogruppe schon beim einfachen Erhitzen von IV in wäßriger Lösung. Dabei wurde die intermediäre Äthylenimin-Ringbildung durch die zunehmende Säuerung (End- $p_H$  etwa 2) allmählich gehemmt, indem die stärker basische  $\beta$ -Aminogruppe von IV durch Ammoniumsalzbildung abgefangen wurde.

Hydrolyse der isomeren Chlor-amino-propionsäuren

Ausgangsprodukt	Erhitzungsdauer in ca. 0.5-proz. wäßr. Lösung	%ionogenes Cl	gef. Hydroxy-aminosäuren
$\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure	5 Std.	56	DL-Serin
$\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäure	5 Std.	40	DL-Serin DL-Isoserin
$\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäure	24 Std.	81	DL-Serin DL-Isoserin

Hielt man durch vorsichtige Zugabe von Natronlauge zu der siedenden wäßrigen Lösung von IV die Lösung auf  $p_H$  5, so entstand weitgehend nur DL-Serin als Hydrolysenprodukt. Die daneben gebildeten geringen Mengen Isoserin konnten durch 1–2-maliges Umkristallisieren entfernt werden. Damit ist eine einfache Synthese des DL-Serins gegeben. Die Ausbeute beträgt 50–54% d. Th., bezogen auf umgesetztes Phthalimid. Führt man die Hydrolyse in gleicher Weise bei genau  $p_H$  7 durch, so wurden nahezu 2 Äquivalente NaOH pro Mol IV verbraucht, und man erhielt offenbar eine Lösung von Äthylenimin-carbonsäure-(2). Dies ging daraus hervor, daß man bei nachfolgendem Ansäuern dieser Lösung mit Salzsäure im wesentlichen  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure-hydrochlorid isolieren konnte\*). (Wir sind dabei, zu untersuchen, wie weit man diese Tatsache für die Isolierung der Äthylenimin-carbonsäure-(2) sowie für die Synthese anderer,  $\beta$ -substituierter Alanin-Derivate auswerten kann.)

Eine sehr glatt verlaufende Synthese des DL-Isoserins fanden wir in der Umsetzung des Hydrochlorids von IV mit Natriumhydrogencarbonat. Hierbei entstand zunächst in 70–80-proz. Ausbeute neben etwas Isoserin Oxazolidon-(2)-carbonsäure-(5) (V),

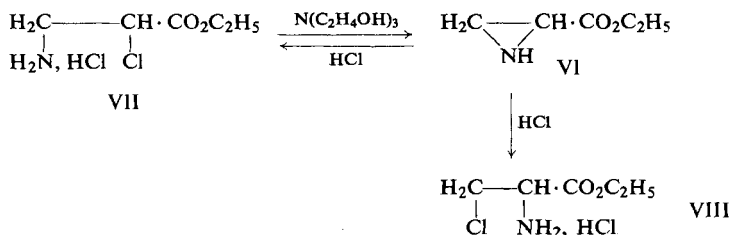


deren Struktur sich daraus ergibt, daß sie keine basischen Eigenschaften und keine Reaktion mit Ninhydrin zeigt und bei der energischen Hydrolyse durch 14 stdtg.

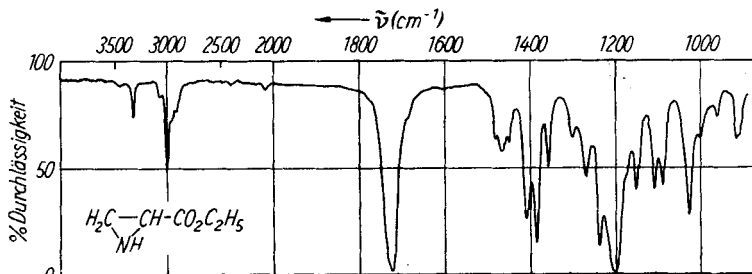
\*) Anm. 1: Auch in den Lösungen, die bei Einwirkung von mindestens 3 Äquiv. Natronlauge auf IV·HCl bis zur Abspaltung des gesamten Chlors in ionogener Form erhalten wurden, war nach anschließendem Ansäuern mit Salzsäure wieder Chlor-amino-propionsäure neben Serin und Isoserin enthalten (vgl. (4) in Abbild. 1).

Erhitzen mit 20-proz. Salzsäure praktisch quantitativ in DL-Isoserin übergeht. (Über die Einwirkung von Carbonaten auf Brom-äthylamin-hydrobromid vgl. S. GABRIEL<sup>6</sup>.) Es gelang nicht, V über das Bariumsalz des *N*-Carboxy-isoserins zu erhalten<sup>7</sup>); vermutlich läuft auch die eben beschriebene Synthese von V über ein Äthylenimin-carbonsäure-Derivat.

Schließlich gelang es, Äthylenimin-carbonsäure-(2)-äthylester (VI) darzustellen, nachdem eine Reihe von Versuchen, VI in Analogie zu einem Verfahren von WAGNER-JAUREGG und Mitarbb.<sup>8</sup>) durch Umsetzung von  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäure-äthylester-hydrochlorid (VII) mit Triäthylamin in Benzol zu erhalten, nur zu Harzen geführt hatte. Der Ester konnte — bisher nur mit 20–30-proz. Ausbeute — durch Erwärmen von VII mit Triäthanolamin i. Vak. erhalten werden, wobei VI sogleich aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert wurde. Die schlechte Ausbeute ist offenbar auf Selbstkondensationsreaktionen des Esters zurückzuführen. Dabei entstehen Harze, deren Hydrolyse zu Isoserin,  $\alpha$ -Alanin und anderen ninhydrinpositiven Stoffen führte.



Die Struktur von VI ergibt sich aus folgenden Befunden: das Infrarot-Spektrum (Abbild. 2) zeigt lediglich *eine* NH-Bande ( $3300\text{ cm}^{-1}$ ), keine  $\text{NH}_2$ -Doppelbande



Abbild. 2. IR-Spektrum von Äthylenimin-carbonsäure-(2)-äthylester (VI) in  $\text{CCl}_4$  (1,2-proz. Lösung); Schichtdicke 0,5 mm

( $3300\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ ); es fehlt ferner eine  $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindungsbande (um  $1600\text{ cm}^{-1}$ ), die beim Vorliegen eines Amino-acrylsäureesters zu erwarten wäre. Die Molrefraktion von VI entspricht der für ein Äthylenimin-Derivat zu erwartenden Größe.

Die Einwirkung von Chlorwasserstoff in Aceton-Äther ergab in ca. 80-proz. Ausbeute ein Gemisch der isomeren Chlor-amino-propionsäure-ester-hydrochloride VII

<sup>6</sup>) Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 2410 [1905].

<sup>7</sup>) Vgl. M. SIEGFRIED, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 397 [1906].

<sup>8</sup>) M. A. STOLBERG, J. O'NEILL und TH. WAGNER-JAUREGG, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5045 [1953].

(58%) und VIII (42%); saure Verseifung dieses Estergemisches und anschließende Enthalongenierung mit Natriumamalgam<sup>4)</sup> führte zu einem Gemisch von  $\alpha$ -Alanin und  $\beta$ -Alanin.

Während *N*-Alkyl-äthylenimin-carbonsäure-(2)-ester in neuerer Zeit bereits dargestellt worden sind<sup>8,9)</sup>, ist VI, soweit uns bekannt, das erste Derivat der unsubstituierten Äthylenimin-carbonsäure-(2). Er geht im Laufe einiger Tage in ein gelbliches, zähes Öl über.

Die Infrarot-Spektren wurden mit einem Herrn Prof. Dr. MICHEEL von der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT zur Verfügung gestellten Perkin-Elmer-Infrarot-Spektrographen durch Herrn Dipl.-Chem. A. FROWEIN aufgenommen, wofür wir sehr zu Dank verpflichtet sind.

Das MINISTERIUM FÜR WIRTSCHAFT UND VERKEHR DES LANDES NORDRHEIN-WESTFALEN förderte diese Untersuchung in dankenswerter Weise durch Gewährung von Mitteln.

Auch den CHEMISCHEN WERKEN HÜLS haben wir herzlich für ihre Unterstützung zu danken.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*$\alpha$ -Chlor- $\beta$ -phthalimido-propionitril (I)*: Zu einer siedenden Mischung von 11.0 g *Phthalimid* und 49 g frisch dest.  *$\alpha$ -Chlor-acrylnitril* gab man im Laufe von ca. 30 Min. durch einen Tropftrichter, der unter die Flüssigkeitsoberfläche eintauchte (vgl. GALAT<sup>2)</sup>), eine Lösung von 0.32 g Natrium in 23 ccm absol. Methanol. Nach 2stdg. Erhitzen auf dem Dampfbad war alles Phthalimid in Lösung gegangen. Beim Abkühlen erstarrte der Kolbeninhalt kristallinisch. Man destillierte überschüss.  *$\alpha$ -Chlor-acrylnitril* ab, nahm den Rückstand in Chloroform auf und schüttelte nicht umgesetztes Phthalimid mit 0.2*n* NaOH aus. Die mit Natriumsulfat getrocknete Chloroformlösung hinterließ *I* als sehr rasch kristallisierenden Sirup. Ausb. nach Umkristallisieren aus Methanol 70–75% d. Th.; Schmp. 143°. Leicht löslich in Chloroform und den heißen Alkoholen, schwer löslich in kaltem Methanol und Äthanol.

$C_{11}H_7ClN_2O_2$  (234.6) Ber. C 56.30 H 3.01 Cl 15.10 N 11.94  
Gef. C 55.81 H 3.06 Cl 15.52 N 11.62

*$\beta$ -Phthalimido-acrylnitril (Ia)*: 18 g *I* wurden mit 40 g frisch dest. Triäthylamin und 200 ccm trockenem Benzol 70 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man saugte heiß vom ausgeschiedenen Triäthylammoniumchlorid ab und dampfte das Filtrat i. Vak. ein. Dabei erhielt man insgesamt 9.5 g (63% d. Th.) fast reines *Ia* neben Harzen. Schmp. 163–164° (aus Chloroform). Leicht löslich in Chloroform, mäßig in Äthanol, schwer in kaltem Benzol.

$C_{11}H_6N_2O_2$  (198.2) Ber. C 66.67 H 3.05 N 14.14 Gef. C 66.81 H 3.44 N 14.06

*$\alpha$ -Chlor- $\beta$ -[2-carbomethoxy-benzoylamino]-propionitril (II)*: Eine Mischung von 28 g frisch dest.  *$\alpha$ -Chlor-acrylnitril*, 44 g *Phthalimid* und 100 ccm trockenem Benzol wurde unter Rühren auf dem Dampfbade zum Sieden erhitzt und hierzu eine Lösung von 1.2 g Natrium in 88 ccm absol. Methanol gegeben wie bei der Darstellung von *I*. Danach wurde noch 30 Min. weiter erhitzt und wie bei *I* aufgearbeitet. *II* fiel als gelbliche Kristallmasse an, die man nach kurzem Stehenlassen absaugte und mit wenig Methanol wusch, wobei das Produkt fast farblos wurde. Ausb. ca. 56 g (77% d. Th., unter Berücksichtigung zurückgewonnenen Phthal-

<sup>9)</sup> H. MOUREU, P. CHAUVIN und L. PETIT, Bull. Soc. chim. France 1955, 1573.

imids). Aus den Mutterlaugen konnte noch weiteres II isoliert werden. Kristalle (Äthanol), Schmp. 97–98°. Leicht löslich in Chloroform, etwas schwerer in Methanol und Äthanol.

$C_{12}H_{11}ClN_2O_3$  (266.7) Ber. C 54.04 H 4.16 Cl 13.30 N 10.51  $OCH_3$  11.6  
Gef. C 54.17 H 4.35 Cl 13.40 N 9.97  $OCH_3$  11.8

Die Darstellung von II kann auch mit Methanol allein als Lösungsmittel vorgenommen werden (2 ccm Methanol pro g Phthalimid). Jedoch ist dann die Ausbeute etwas geringer.

*$\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäure (IV)*: 60 g rohes II wurden mit 800 ccm 20-proz. Salzsäure 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die gebildete Phthalsäure schied sich beim Abkühlen des Hydrolysates auf 0° weitgehend ab; weitere kleine Mengen entfernte man beim Einengen des Filtrates i. Vak. Man dampfte zur Trockne ein, nahm in Wasser auf, entfärbte mit Kohle, dampfte erneut zur Trockne ein und entwässerte den erhaltenen Rückstand sorgfältig. Der völlig trockene Rückstand wurde mit ca. 250 ccm heißem Isopropylalkohol ausgezogen, die heiße Lösung filtriert und das Filtrat i. Vak. auf die Hälfte eingengt, wobei die Hauptmenge des *Hydrochlorids* von IV feinkristallin erhalten wurde. Eine weitere krist. Abscheidung wurde durch Zugabe von absol. Äther zur Mutterlauge erhalten. Ausb. 33–34 g (über 90% d. Th.). Schmp. 135° (nach Umkrist. aus Isopropylalkohol unter Zusatz von absol. Äther).

$C_3H_6ClNO_2 \cdot HCl$  (160.0) Ber. Cl (ionogen) 22.16 N 8.76  
Gef. Cl (ionogen) 22.00 N 8.70

$R_F$ -Wert: 0.63 (Pyridin/Wasser, 65:35; aufsteigend auf Papier Whatman No. 1).

Ninhydrin-Reaktion: graubraun (auf dem Papier).

3.2 g Hydrochlorid wurden in möglichst wenig Wasser kalt gelöst und diese Lösung mit 2*n* LiOH genau neutralisiert. Auf Zusatz von absol. Äthanol kristallisierte IV rein aus. Ausb. 2.2 g (90% d. Th.); Schmp. 167–168° (unkorr.; Zers.).

$C_3H_6ClNO_2$  (123.5) Ber. C 29.17 H 4.90 N 11.34 Gef. C 29.42 H 4.96 N 11.36

*$\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-propionsäure-methylester-hydrochlorid*: Eine Lösung von 2.5 g IV-Hydrochlorid in 50 ccm absol. Methanol wurde mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt; danach erhitze man 4 Stdn. unter Rückfluß, sättigte nach dem Abkühlen nochmals mit HCl und ließ dann 12 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde in wenig absol. Methanol aufgenommen und das Esterhydrochlorid mit absol. Äther zur Kristallisation gebracht. Ausb. 2.4 g (88% d. Th.); Schmp. 93–94°.

$C_4H_8ClNO_2 \cdot HCl$  (174.0) Ber. Cl (ionogen) 20.38  $OCH_3$  17.84  
Gef. Cl (ionogen) 20.30  $OCH_3$  17.50

Das entsprechende *Äthylester-hydrochlorid* (VII) wurde analog dargestellt. Ausb. 80 bis 90% d. Th.; Schmp. 120–121°.

$C_5H_{10}ClNO_2 \cdot HCl$  (188.1) Ber. Cl (ionogen) 18.85  $OC_2H_5$  23.96  
Gef. Cl (ionogen) 19.10  $OC_2H_5$  23.50

*DL-Serin*: Die Lösung von 1.6 g IV-HCl in 250 ccm Wasser wurde in der Kälte mit 0.5*n* NaOH genau neutralisiert und unter Rühren zum Sieden erhitzt. Dabei wurde 0.5*n* NaOH so zugegeben, daß der  $p_H$ -Wert der Lösung stets 5.0 betrug, was mit einem geeigneten Indikator, am besten mit einem automatischen Titriergerät (wir benutzten den automatischen Titrator RADIOMETER TTT 1) erreicht wird. Nach 2stdg. Erhitzen wurde die erhaltene Lösung mit verd. Salzsäure angesäuert und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Man nahm das DL-Serin-hydrochlorid in absol. Äthanol auf, saugte vom NaCl ab und dampfte das Filtrat i. Vak. zur Trockne ein. DL-Serin wurde aus dem Rückstand mittels Kationenaustauschers

(Lewatit S 100) oder in sonst üblicher Weise erhalten. Ausb. 0.65–0.70 g (62–67 % d. Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser-Äthanol war es chromatographisch rein.

Zur weiteren Identifizierung wurde mit Phosphor und Jodwasserstoff zu  $\alpha$ -Alanin reduziert<sup>4)</sup>.

Zur Unterscheidung von Isoleucin geeignete Banden im IR-Spektrum: 895  $\text{cm}^{-1}$ , 980  $\text{cm}^{-1}$ , 1245  $\text{cm}^{-1}$ .

*Oxazolidon-(2)-carbonsäure-(5) (V) und DL-Isoleucin*: 10 g *IV-HCl* wurden in 300 ccm 0.3 *M*  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  einige Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Danach säuerte man mit verd. Schwefelsäure an, erhitze 1 Stde. auf dem Dampfbad und fällte anschließend die Sulfationen mit einem geringen Überschuß von Bariumchlorid-Lösung. Das Filtrat vom gut ausgewaschenen Bariumsulfat wurde über eine Säule von Lewatit S 100 (Kationenaustauscher) gegeben. Durch Einengen der durch die Säule gelaufenen Lösung erhielt man 5 g *V* (60 % d. Th.) schon sehr rein; durch Elution des Austauschers mit *n* Ammoniak wurden 1.5 g *DL-Isoleucin* gewonnen (25 % d. Th.).

Die Ausbeute an *V* konnte auf 70–80 % d. Th. gesteigert werden, wenn man *IV-HCl* wie oben mit 0.3 *N*  $\text{NaHCO}_3$  umsetzte, danach mit Salzsäure auf  $p_{\text{H}}$  5–6 ansäuerte und wie oben aufarbeitete. Zur Analyse wurde *V* aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 170–171° (unkorr.. Zers.).

$\text{C}_4\text{H}_5\text{NO}_4$  (131.2) Ber. C 36.65 H 3.85 N 10.69

Gef. C 36.72 H 3.75 N 10.89 Äquiv.-Gew. 133

Banden im IR-Spektrum bei: 3300  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1700–1760  $\text{cm}^{-1}$  (CO und COOH), 1200  $\text{cm}^{-1}$  (CO).

Durch 14stdg. Erhitzen von *V* mit 20-proz. Salzsäure unter Rückfluß wurde es in *DL-Isoleucin-hydrochlorid* übergeführt. Freies *DL-Isoleucin* wurde aus dem Hydrochlorid entweder durch Versetzen der konz. wäßrigen Lösung mit 1 Äquiv. LiOH-Lösung und Zugabe von Äthanol bis zur vollständigen Kristallisation oder mittels Kationenaustauschers (Lewatit S 100) in praktisch quantitativer Ausbeute erhalten. Schmp. (Zers.) nach Umkristallisieren aus wenig Wasser 250–252° (korr., LINSTROEM-Block). Weitere Identifizierung durch Reduktion zu  $\beta$ -Alanin nach FISCHER und RASKE<sup>4)</sup>.

$R_{\text{F}}$ -Wert: 0.46 (Pyridin/Wasser 65:35; aufsteigendes Chromatogramm, Papier: Whatman No. 1).

Der Ninhydrin-Fleck des Isoleucins ist von dem des Serins dadurch gut zu unterscheiden, daß er unmittelbar nach dem Entwickeln bei 100° braungelb ist und nach kurzer Zeit bei Zimmertemperatur violett wird.

Zur Unterscheidung von Serin geeignete Banden im IR-Spektrum: 1120  $\text{cm}^{-1}$ , 855  $\text{cm}^{-1}$ , 795  $\text{cm}^{-1}$ .

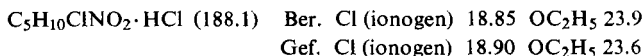
*Äthylimin-carbonsäure-(2)-äthylester (VI)*: Die Mischung von 9.5 g (0.05 Mol) *VII* mit 23 g (0.15 Mol) Triäthanolamin wurde in einem Vak.-Destillierkolben im Wasserstrahl-Vak. auf ca. 120° (Bad) erhitzt und der langsam übergehende *Ester VI* in einer mit Eis-Kochsalz gekühlten Vorlage kondensiert. Ausb. 1.6–1.9 g. Nach zweimaligem Rektifizieren war *VI* rein. Ausb. 1.0 g (20 % d. Th.), Sdp.<sub>12</sub> 53–55°.  $n_{\text{D}}^{25}$ : 1.4368. *MR* Ber. 28.34, gef. 28.65, IR-Spektrum: Abbild. 2.

$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$  (115.1) Ber. C 52.16 H 7.88 N 12.17  $\text{OC}_2\text{H}_5$  39.2

Gef. C 51.80 H 8.10 N 12.28  $\text{OC}_2\text{H}_5$  38.6

*Einwirkung von Chlorwasserstoff auf VI*: Zu einer Lösung von 2.8 g *VI* in 10 ccm trockenem Aceton gab man unter guter Kühlung einen Überschuß an äther. HCl-Lösung. Der dabei sogleich entstandene farblose Niederschlag war im Kühlschrank nach 24 Stdn. teilweise

wieder in Lösung gegangen. Man dampfte Lösungsmittel und HCl i. Vak. ab, nahm den sirupösen Rückstand in wenig absol. Äthanol auf und brachte durch vorsichtige Zugabe von absol. Äther zur Kristallisation. Nach 2maligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol/Äther lag das Gemisch der beiden isomeren *Ester-hydrochloride VII und VIII* rein vor. Ausb. 3.5 g (77 % d. Th.).



Das Gemisch bestand zu 58 % aus VII und zu 42 % aus VIII; die *Bestimmung des Anteils an VII* erfolgte nach der etwas modifizierten Methode von N. H. CROMWELL und R. A. WANKEL<sup>10)</sup>: je ca. 50 mg Estergemisch wurden in 10 ccm trockenem Dimethylformamid gelöst, mit 0.6 ccm 3 *n* äthanol. HCl und 15 ccm 0.2 *n* KJ in Dimethylformamid versetzt und das Ganze 60 Min. auf dem Dampfbade unter Rückfluß erhitzt. Man gab anschließend 50 ccm Eiswasser zur Mischung und titrierte das entstandene Jod mit 0.1 *n* Natriumthiosulfat. VIII ergab unter diesen Versuchsbedingungen nur Spuren Jod.

*Überführung des Estergemisches in  $\alpha$ - und  $\beta$ -Alanin*: 3.1 g des Gemisches von VII und VIII wurden durch 3stdg. Erhitzen mit 20-proz. Salzsäure auf dem Dampfbade verseift. (Behandelte man das Estergemisch direkt mit Natriumamalgam in schwefelsaurem Milieu, so fand man nur  $\beta$ -Alanin<sup>11)</sup>.) Der nach Abdampfen der Salzsäure i. Vak. verbliebene Sirup wurde in 20 ccm Wasser gelöst und mit 100 g 2.5-proz. Natriumamalgam in der Kälte unter Zugabe von 12-proz. Schwefelsäure geschüttelt. Nach Beendigung der Reaktion fällte man mit Bariumchlorid, zentrifugierte vom Bariumsulfat ab und dampfte die Lösung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Alanin-hydrochloride i. Vak. zur Trockne ein. Ausb. 1.4 g (58 % d. Th.); sie wurde durch papierchromatographischen Vergleich identifiziert.

<sup>10)</sup> J. Amer. chem. Soc. **70**, 1320 [1948].

<sup>11)</sup> Vgl. hierzu C. NEUBERG, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 956 [1908].