

## Aminosäure-Antagonisten. I

### **$\beta$ -(2-Chinoly-1-oxyd)-DL-alanin**

VON WERNER OZEGOWSKI, MANFRED WUNDERWALD und  
DIETRICH KREBS

#### Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese von  $\beta$ -(2-Chinoly-1-oxyd)-DL-alanin auf zwei verschiedenen Wegen beschrieben. Der Aufbau des Kohlenstoffgerüsts der Aminosäure erfolgte im ersten Fall über eine Synthese mit Acetaminomalonester und im zweiten Fall über eine CLAISEN-Kondensation von Chinaldin-1-oxyd mit Oxalester.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über Aminosäure-Antagonisten befaßten wir uns mit der Synthese des  $\beta$ -(2-Chinoly-1-oxyd)-DL-alanins. Derivate des Alanins, die in  $\beta$ -Stellung einen isocyclischen oder heterocyclischen Substituenten tragen, sind schon mehrfach in der Literatur als Aminosäure-Antagonisten beschrieben worden<sup>1-9</sup>).

Für die Synthese obiger Verbindung haben wir zwei Wege gewählt, deren Reaktionsfolgen aus dem Formelschema ersichtlich sind (s. S. 55).

In Verfolgung des ersten Weges hielten wir uns zur Herstellung von  $\omega$ -Monobromchinaldin(III) zunächst an die Angaben von M. HASEGAWA<sup>10</sup>), der die Bromierung von Chinaldin (I) mit Bromsuccinimid im UV-Licht durchführte. Da wir aber bei der Durchführung dieser Reaktion nur geringe Ausbeuten an Monobromchinaldin fanden, verfolgten wir die Darstellung auf diesem Wege nicht weiter, sondern verfahren bei der Herstellung nach einer Vorschrift von D. L. HAMMICK<sup>11</sup>), der Chinaldin

<sup>1</sup>) P. R. PAL, C. G. SKINNER, R. L. DENNIS u. W. SHIVE, J. Amer. chem. Soc. **78**, 5116 (1956).

<sup>2</sup>) T. OKUDA u. S. TATSUMI, J. Biochemistry (Tokyo) **44**, 631 (1957).

<sup>3</sup>) R. G. GARST, E. CAMPAIGNE u. H. G. DAY, J. biol. Chemistry **180**, 1013 (1948).

<sup>4</sup>) G. BARGER u. A. P. T. EASSON, J. chem. Soc. (London) **1938**, 2100.

<sup>5</sup>) W. RIED u. H. SCHILLER, Ber. dtsh. chem. Ges. **86**, 730 (1953).

<sup>6</sup>) C. NIEMANN, R. N. LEWIS u. J. T. HAYS, J. Amer. chem. Soc. **64**, 1678 (1942).

<sup>7</sup>) J. ELKS, B. A. HEMS u. B. E. RYMAN, J. chem. Soc. (London) **1948**, 1386.

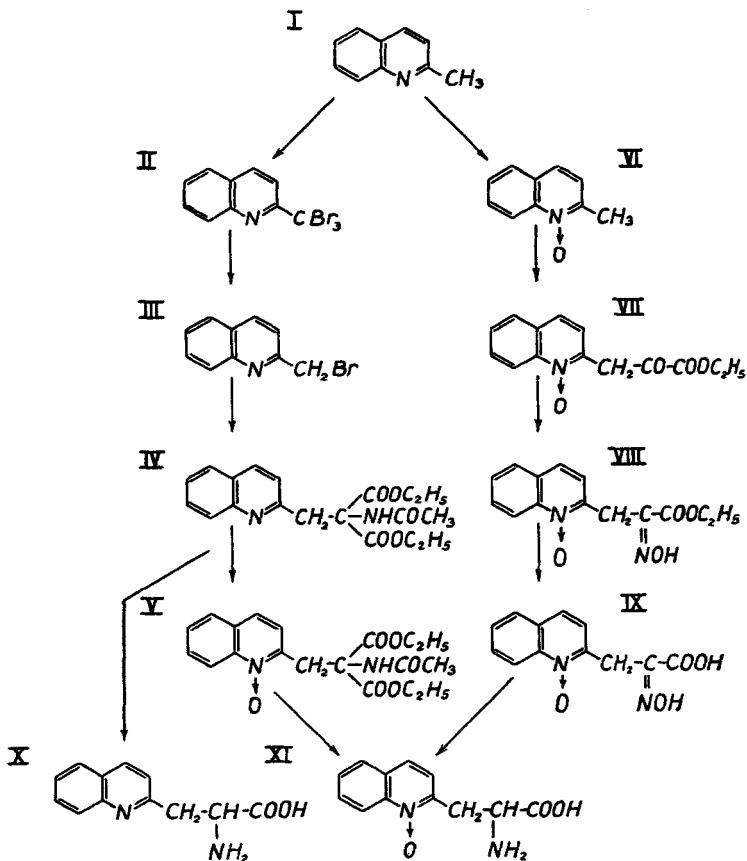
<sup>8</sup>) D. F. ELLIOTT, A. T. FULLER u. C. R. HARRINGTON, J. chem. Soc. (London) **1948**, 85.

<sup>9</sup>) R. L. BIXLER u. C. NIEMANN, J. org. Chemistry **23**, 575 (1958).

<sup>10</sup>) M. HASEGAWA, C. A. **46**, 510 h (1952).

<sup>11</sup>) D. L. HAMMICK, J. chem. Soc. (London) **123**, 2883 (1923).

zum Tribromchinaldin (II) umsetzte und dieses mit Hilfe von Zinn-II-chlorid zum Monobromchinaldin reduzierte. Wir änderten bei der Reduktion das Molverhältnis von Tribromchinaldin und Zinn-II-chlorid



nach den Angaben von W. BORSCHÉ und R. MANTEUFFEL<sup>12)</sup> ab und erhielten eine Ausbeute von 38% Monobromchinaldin, bezogen auf eingesetztes Chinaldin. Übereinstimmend mit den letztgenannten Autoren haben wir beim Arbeiten mit den von D. L. HAMMICK angegebenen Molverhältnissen lediglich Chinaldin erhalten.

Wir haben weiterhin untersucht, ob sich 2-Chinolyl-methanolacetat, das wir nach V. BOEKELHEIDE und W. J. LINN<sup>13)</sup> durch Erhitzen von Chinaldin-1-oxyd mit Acetanhydrid gewannen, mit Brom-

<sup>12)</sup> W. BORSCHÉ u. R. MANTEUFFEL, Liebigs Ann. Chem. 526, 36 (1936) Anm.

<sup>13)</sup> V. BOEKELHEIDE u. W. J. LINN, J. Amer. chem. Soc. 76, 1286 (1954).

wasserstoffsäure in Bromchinaldin überführen ließe, und wir konnten auf diese Weise Bromchinaldin in maximal 15proz. Ausbeute gewinnen.

Zur Gewinnung von  $\beta$ -(2-Chinoly-methyl)-acetaminomalonestern (IV) setzten wir Monobromchinaldin mit Acetaminomalonestern auf übliche Weise um und erhielten hierbei eine Ausbeute von 80%.

Die Verseifung des Acetaminomalonesters (IV) nahmen wir mit 40proz. Bromwasserstoffsäure vor. Das erhaltene Alanin (X) ließ sich am vorteilhaftesten bei  $p_H$  6,6 ausfällen. Die gleiche Verbindung wurde von J. ELKS, B. A. HEMS und B. E. RYMAN<sup>7)</sup> beschrieben, die sie über das 5-(2'-Chinoly-methylen)-2-thiohydantoin darstellten.

Zur Darstellung des [(2-Chinoly-1-oxyd)-methyl]-acetaminomalonesters (V) sind zwei Wege möglich: Es läßt sich einmal Monobromchinaldin mit 1,63 m Peressigsäure zum  $\omega$ -Bromchinaldin-1-oxyd umsetzen, das dann auf übliche Weise in den Acetaminomalonestern (V) übergeführt werden kann. Wie wir feststellten, verläuft die Oxydation von III mit Peressigsäure in 53proz. Ausbeute. Andererseits läßt sich aber IV sehr bequem mit 1,64 m Peressigsäure zum entsprechenden Oxyd (V) umsetzen, wobei die Ausbeute bei 80% liegt. Wir wählten zur Herstellung von V aus diesem Grunde den letzteren Weg.

Die Verseifung der N-Oxyd-Verbindung (V) zum (2-Chinoly-1-oxyd)-DL-alanin (XI) führten wir in gleicher Weise durch, wie wir es schon beim (2-Chinoly)-DL-alanin (X) beschrieben. Die Aminosäure ließ sich bei einem  $p_H$  von 5,6 ausfällen. Sie war gut aus Wasser umkristallisierbar. Die kleinen wohlausgebildeten Kristalle enthielten 1 Mol Wasser. Da die Substanz keinen charakteristischen Schmelzpunkt zeigte, bedienten wir uns zu ihrer Charakterisierung des UV-Spektrums. Gleichzeitig stellten wir das Pikrat her und nahmen hiervon ebenfalls das UV-Spektrum auf. Die Spaltung des Pikrats führten wir mit Hilfe von Wofatit L 150 durch, das in der Hydroxyform vorlag. Wir erhielten dabei das Alanin in reiner Form zurück.

Der erste Schritt auf dem zweiten Syntheseweg besteht in einer Oxydation des Chinaldins zum Chinaldin-1-oxyd (VI)<sup>13)</sup>. Daran schließt sich eine CLAISEN-Kondensation des Chinaldin-1-oxys mit Oxalester an.

Die Methylgruppe im 2- und 4-Picolin zeigt eine erhöhte Reaktionsbereitschaft, die aber für eine CLAISEN-Kondensation mit Oxalester noch zu gering ist. Dies zeigen die mäßigen Ausbeuten an 4-Pyridylbrenztraubenester, die D. F. ELLIOTT et al.<sup>8)</sup> und R. L. BIXLER und C. NIEMANN<sup>9)</sup> erhielten. Wie R. ADAMS und S. MIYANO<sup>14)</sup> zeigten, wird die Reaktionsfähigkeit der Methylgruppe in den Picolinen durch

<sup>14)</sup> R. ADAMS u. S. MIYANO, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3168 (1954).

Einführung der N-Oxyd-Gruppierung wesentlich gesteigert, da diese Gruppierung die bereits im Pyridinring vorhandene Polarisierung, die die Reaktionsfähigkeit der Methylgruppe bedingt, noch verstärkt. Letztgenannte Autoren erhielten auf diese Weise 2- und 4-(Pyridyl-1-oxyd)-brenztraubenester in zufriedenstellender Ausbeute.

Im Hinblick auf das Chinolinringssystem ist anzuführen, daß W. WISLICENUS<sup>15)</sup> für die Umsetzung von Chinaldin mit Oxalester eine Ausbeute von 80–90% gefunden hat, woran man die erhöhte Reaktionsbereitschaft der Methylgruppe im Chinaldin gegenüber der im 2- und 4-Picolin erkennt.

Während in der Pyridinreihe die Reaktionsfähigkeit der 2- und 4-ständigen Methylgruppe mit Einführung der N-Oxyd-Funktion sich wesentlich erhöht, ist dieser Effekt in der Chinolinreihe nicht zu bemerken.

Die Überführung des Ketoesters (VII) in den Oximinoester (VIII) wurde auf übliche Weise vorgenommen, wobei im sodaalkalischen Milieu gearbeitet wurde. Die Verseifung des Esters (VIII) zur Oximinosäure (IX) erfolgte durch Kochen mit wäßriger Natronlauge und die Isolierung durch Einstellen der Lösung auf  $p_H$  1,0.

Die Reduktion der  $\alpha$ -Oximinosäure (IX) nahmen wir mit Zinn-II-chlorid auf die gleiche Weise vor wie es D. F. ELLIOTT, A. T. FULLER und C. R. HARRINGTON<sup>8)</sup> bzw. R. L. BIXLER und C. NIEMANN<sup>9)</sup> beschrieben. Zur Isolierung des Alanins fällten wir das Zinn als  $\alpha$ -Zinnsäure aus. Zu diesem Zweck führten wir Versuche mit wäßrigem Ammoniak, Triäthylamin und Natronlauge als Fällungsmittel durch. Es zeigte sich, daß bei Verwendung von Ammoniak und Triäthylamin sich ein Teil des Alanins nach einem Tag als Rohprodukt aus dem Filtrat des  $\alpha$ -Zinnsäureniederschlags ausschied.

Das bei der Neutralisierung entstandene Ammoniumchlorid bzw. Triäthylaminhydrochlorid konnte weder durch Extraktion mit abs. Methanol noch mit Chloroform vom restlichen Alanin abgetrennt werden.

Wurde die Ausfällung der  $\alpha$ -Zinnsäure mit Natronlauge durchgeführt, so begann sich hierbei das Natriumsalz von XI aus dem Filtrat nach einigen Stunden abzuscheiden. Die freie Säure erhielten wir durch Behandlung des Natriumsalzes mit dem Kationenaustauscher Wofatit CP 300.

Aus der Mutterlauge des Natriumsalzes von XI konnte eine weitere Menge Alanin als Pikrat ausgefällt werden. Letzteres wurde, wie bereits beschrieben, mit Hilfe von Wofatit L 150 in das Alanin rückgeführt.

<sup>15)</sup> W. WISLICENUS, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 1140 (1909).

## Experimenteller Teil

### $\omega, \omega, \omega$ -Tribromchinaldin (II)

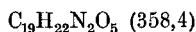
Bei der Herstellung hielten wir uns an die von D. L. HAMMICK<sup>11)</sup> angegebene Vorschrift.

### $\omega$ -Bromchinaldin (III)

Die Herstellung erfolgte nach der von W. BORSCHKE und R. MANTEUFFEL<sup>12)</sup> abgeänderten Vorschrift von D. L. HAMMICK<sup>11)</sup>. Zur Entfernung des als Nebenprodukt vorliegenden  $\omega, \omega$ -Dibromchinaldins wird das Rohprodukt nach den Angaben von M. HASEGAWA<sup>10)</sup> in 5proz. Bromwasserstoffsäure in der Siedehitze gelöst. Nach dem Abkühlen auf 0° wird das ungelöste  $\omega, \omega$ -Dibromchinaldin abgesaugt. Das Filtrat wird mit Sodalösung neutralisiert, wobei sich das  $\omega$ -Monobromchinaldin kristallin abscheidet. Nach kurzem Stehen im Eisschrank wird das Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 38% der Theorie. Fp. 47–49°. Da das Produkt zur Weiterverarbeitung genügend rein ist, wurde eine Umkristallisation nicht vorgenommen.

### (2-Chinolyl-methyl)-acetamino-malonsäurediäthylester (IV)

Man setzt 18,0 g Acetaminomalonsäurediäthylester (83 mMol) einer Auflösung von 1,9 g Natrium (83 mg-Atom) in 90 cm<sup>3</sup> absol. Alkohol zu. Die entstandene Lösung wird 15 Minuten unter Rückfluß gekocht und anschließend auf Zimmertemperatur abgekühlt. Hierauf werden 18,0 g  $\omega$ -Bromchinaldin (81 mMol) zugesetzt, und die Lösung wird anschließend 2 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 90 cm<sup>3</sup> Wasser kristallisiert der gebildete (2-Chinolylmethyl)-acetamino-malonester beim Abkühlen aus. Zur Vervollständigung der Kristallisation wird über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Die Kristalle werden abgesaugt, mit wäßrigem Alkohol (1:1) gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 23,1 g (80% der Theorie). Fp. 123–124°. Die Substanz ist zur Weiterverarbeitung genügend rein. Zur Analyse wurde eine Probe aus 50proz. Alkohol unkristallisiert. Eine Änderung des Schmelzpunktes trat hierdurch nicht ein.



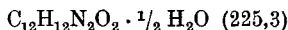
ber. C 63,68 H 6,19 N 7,82

gef. C 63,71 H 6,41 N 7,70.

### $\beta$ -(2-Chinolyl)-DL-alanin (X)

19,6 g (2-Chinolyl-methyl)-acetamino-malonsäurediäthylester (54,5 mMol) werden in 133 cm<sup>3</sup> 40proz. Bromwasserstoffsäure (900 mMol) gelöst und 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Isolierung der gebildeten Aminosäure wird die Bromwasserstoffsäure durch Destillation im Vakuum entfernt. Der verbliebene Rückstand wird mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und das Gemisch mit verd. Ammoniak auf p<sub>H</sub> 6,6 eingestellt. Aus der zunächst klaren Lösung kristallisiert die Aminosäure allmählich aus. Zur Vervollständigung der Kristallisation wird das Gemisch mehrere Stunden im Eisschrank aufbewahrt. Der feinkristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Ausbeute 9,75 g (82,5% der Theorie). Fp. 158–160°. Zur Reinigung wird das Rohprodukt in 125 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, filtriert und durch Einleiten von gasförmigem Chlorwasserstoff als Hydrochlorid wieder gefällt. Das erhaltene Produkt wird über Natriumhydroxyd im Exsikkator getrocknet (12,0 g). Die Überführung in die freie Aminosäure erfolgt durch Auflösen des Hydrochlorids in Wasser und Zugabe von

Ammoniak bis zu einem  $p_H$  von 5,0. Die Aminosäure kristallisiert langsam aus. Sie wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet (3,62 g). Fp. 159–161°. Das auf diese Weise erhaltene Produkt wird aus Wasser umkristallisiert (2,35 g). Fp. 166–167°.

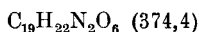


ber. C 63,99 H 5,82 N 12,44

gef. C 64,48 H 6,12 N 12,50.

### [(2-Chinoly-1-oxyd)-methyl]-acetamino-malonsäurediäthylester (V)

26,1 g (2-Chinoly-1-oxyd)-methyl]-acetamino-malonsäurediäthylester (73 mMol) werden in 88,5 cm<sup>3</sup> 1,64 M Peressigsäure (146 mMol) gelöst. Nach Verlauf von 15 Minuten erwärmt sich die Lösung auf etwa 70°. Das Gemisch wird 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Zusatz von 180 cm<sup>3</sup> Wasser tritt Kristallisation ein. Nach kurzem Stehen im Eisschrank wird das Produkt abgesaugt, mit 30proz. Essigsäure gewaschen und getrocknet. Ausbeute 21,9 g (80% der Theorie). Fp. 179–185°. Zur Reinigung wird das Produkt aus Alkohol umkristallisiert (15,4 g). Fp. 183–187°.

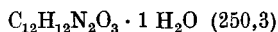


ber. C 60,95 H 5,92 N 7,48

gef. C 60,85 H 6,14 N 7,52.

### $\beta$ -(2-Chinoly-1-oxyd)-DL-alanin (XI)

10 g [(2-Chinoly-1-oxyd)-methyl]-acetamino-malonsäurediäthylester (26,7 mMol) werden in 65 g 40proz. Bromwasserstoffsäure (320 mMol) gelöst und 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung färbt sich hierbei dunkel. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit 25 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und mit verd. Ammoniak auf  $p_H$  5,6 eingestellt, worauf beim Stehen im Eisschrank allmählich Kristallisation eintritt. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 5,86 g (95% der Theorie). Fp. 184–188°. Zur Reinigung wird das Rohprodukt aus 225 cm<sup>3</sup> Wasser umkristallisiert (4,13 g). Fp. 228–229°.

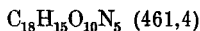


ber. C 57,59 H 5,64 N 11,19

gef. C 57,79 H 5,64 N 10,96.

$\lg \epsilon_{\max_1}$  4,75 (237 m $\mu$ ),  $\lg \epsilon_{\max_2}$  3,84 (317 m $\mu$ ).

Das Pikrat des  $\beta$ -(2-Chinoly-1-oxyd)-DL-alanins wurde auf übliche Weise hergestellt und aus Alkohol-Wasser (3:7) umkristallisiert. Fp. 199–199,5°.



ber. C 46,86 H 3,28 N 15,18

gef. C 47,03 H 3,36 N 15,21.

$\lg \epsilon_{\max_1}$  4,88 (237 m $\mu$ ),  $\lg \epsilon_{\max_2}$  4,24 (335 m $\mu$ ).

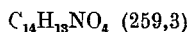
### Chinaldin-1-oxyd (VI)

Bei der Herstellung des Chinaldin-1-oxys hielten wir uns an die von V. BOEKELHEIDE und W. J. LINN<sup>23)</sup> angegebene Vorschrift. Die Aufarbeitung erfolgte nach der für heterocyclische N-Oxyde allgemein üblichen Methodik. Ausbeute 50%. Kp.<sub>0,6</sub> 124–135°. Die Reinheit des Produktes genügte zur Weiterverarbeitung.

**$\beta$ -(Chinolyl-1-oxyd)-brenztraubensäureäthylester (VII)**

25,4 g Kalium (0,65 Mol) werden in 355 cm<sup>3</sup> absol. Alkohol in folgender Weise gelöst: Von der angegebenen Alkoholmenge werden 50 cm<sup>3</sup> vorgelegt. Das Kalium wird unter Stickstoff zu Beginn in kleinen Portionen eingetragen. Die anfangs heftige Reaktion läßt bei weiterer Zugabe nach. Das Kalium kann nun in beliebig großen Stücken zugesetzt werden. Der weitere Fortgang der Auflösung des Kaliums richtet sich nach der Zugabegeschwindigkeit des restlichen Alkohols. Ein Kühlen ist während dieser Reaktion nicht erforderlich.

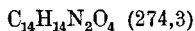
Nach Abkühlung der Kaliumäthylat-Lösung auf Zimmertemperatur werden 103,5 g Oxalsäurediäthylester (0,71 Mol) unter Rühren auf einmal zugegeben. Dabei tritt eine Gelbfärbung ein. Es wird 15 Minuten nachgerührt, und anschließend wird eine Lösung von 94 g Chinaldin-1-oxyd (0,59 Mol) in 135 cm<sup>3</sup> absol. Alkohol innerhalb 30 Minuten zutropft. Während der Zugabe erfolgte ein Temperaturanstieg von 8°, und das ausfallende gelbe Kaliumsalz des (2-Chinolyl-1-oxyd)-brenztraubenesters verwandelt den Kolbeninhalt zu einem Brei. Das Gemisch wird 4 Stunden nachgerührt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Darauf wird das Kaliumsalz abgesaugt und das Filtrat mit etwa dem gleichen Volumen Wasser versetzt. Dabei fällt eine weitere Menge Kaliumsalz aus, die mit der Hauptmenge vereinigt wird. Das Salz wird zur Überführung in den freien Ester in etwa 11 Chloroform verrührt. Die Suspension wird durch Zugabe von 10proz. Salzsäure sofort auf einen p<sub>H</sub>-Wert von 6—7 gebracht. Die Chloroformschicht wird von der wäßrigen Phase getrennt und diese zweimal mit Chloroform erneut extrahiert. Die vereinigten Chloroform-Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum verbleibt ein fester kristalliner Rückstand, der an der Luft getrocknet wird. Ausbeute 125,5 g (82,0% der Theorie). Fp. 131,5—135°. Zur Reinigung wird das Produkt aus Alkohol umkristallisiert. Fp. 135—136°.



ber. C 64,86 H 5,05 N 5,40  
gef. C 64,88 H 5,07 N 5,53.

 **$\alpha$ -Oximino- $\beta$ -(2-chinolyl-1-oxyd)-propionsäureäthylester (VIII)**

Eine bei Zimmertemperatur unterkühlte Lösung von 18,1 g (2-Chinolyl-1-oxyd)-brenztraubensäureäthylester (0,07 Mol) in 80 cm<sup>3</sup> Dioxan wird mit einer Lösung von 27,6 g Kristallsoda (0,1 Mol) in 195 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. In dem Gemisch werden 5,4 g Hydroxylaminhydrochlorid (0,078 Mol) gelöst. Eine geringe Menge von Nebenprodukten, die nach kurzem Stehen sich abscheidet, wird abgesaugt. Der gebildete Oximosäureester kristallisiert beim Stehen über Nacht aus. Er wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 15,2 g (79,2% der Theorie). Fp. 177—194°. Zur Reinigung wurde das Produkt aus Alko-hol-Wasser (7:1) umkristallisiert. Fp. 220—222°.

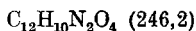


ber. C 61,31 H 5,15 N 10,21  
gef. C 60,79 H 5,12 N 10,31.

 **$\alpha$ -Oximino- $\beta$ -(2-chinolyl-1-oxyd)-propionsäure (IX)**

32,2 g  $\alpha$ -Oximino- $\beta$ -(2-chinolyl-1-oxyd)-propionsäureäthylester (0,117 Mol) werden in einer Natronlauge, die durch Auflösen von 9,36 g Natriumhydroxyd in 236 cm<sup>3</sup> Wasser bereitet worden ist, gelöst. Das Gemisch wird 10 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach

dem Abkühlen auf 50° wird mit etwa 50 cm<sup>3</sup> Salzsäure (1:1) auf p<sub>H</sub> 1,0 eingestellt. Die gebildete Säure fällt hierbei aus. Zur Vervollständigung der Ausfällung wird das Gemisch über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Anschließend wird das Produkt abgesaugt und getrocknet. Ausbeute nahezu quantitativ. Fp. 182—183°. Zur Reinigung wird die Substanz aus Alkohol-Wasser (7:5) umkristallisiert. Fp. 183—185° (Zers.).

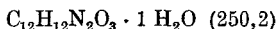


ber. C 58,54    H 4,09 N 11,38

gef. C 58,77    H 4,08 N 11,37.

### $\beta$ -(2-Chinolyl-1-oxyd)-DL-alanin (XI)

26,85 g Zinn-II-chlorid (0,119 Mol) werden in 106 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure gelöst. Hierzu gibt man bei Zimmertemperatur 13,1 g  $\alpha$ -Oximino- $\beta$ -(2-chinolyl-1-oxyd)-propionsäure (0,053 Mol). Dabei wird eine Temperaturerhöhung von 25—30° beobachtet. Der Reaktionsansatz wird über Nacht stehengelassen, wobei sich ein kristallisiertes Produkt abscheidet. Die Aufarbeitung geschieht ohne Berücksichtigung des auskristallisierten Produktes in der Weise, daß man vom gesamten Ansatz die Salzsäure im Vakuum größtenteils abdestilliert. Das kristallisierte Produkt geht hierbei wieder in Lösung. Der erhaltene hellbraune sirupöse Rückstand wird in 100 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst. Durch Zugabe von 20proz. Natronlauge bis zum p<sub>H</sub> 6,8 wird das Zinn als  $\alpha$ -Zinnsäure gefällt; hierzu werden etwa 100 cm<sup>3</sup> Lauge benötigt. Von der noch warmen Lösung wird die  $\alpha$ -Zinnsäure abgesaugt und mit heißem Wasser ausgewaschen. Das Waschwasser wird gesondert aufgefangen. Nach längerem Stehen im Eisschrank kristallisiert aus dem Filtrat das Natriumsalz des  $\beta$ -(2-Chinolyl-1-oxyd)-DL-alanins aus. Es wird abgesaugt und getrocknet (6,5 g). Man beobachtet ab 292° Zers. Das Produkt wird in 100 cm<sup>3</sup> Wasser warm gelöst und die Lösung bei 25—30° über eine Austauschersäule Wofatit CP 300 innerhalb von etwa 10 Minuten gegeben. Es empfiehlt sich nicht, diese Arbeitsgänge über eine längere Zeit auszudehnen, da sonst die übersättigte Lösung auskristallisieren kann. Das Austauscherharz wird hierbei in der H<sup>+</sup>-Form angewendet. Die erhaltene wäßrige Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Ausbeute 3,3 g (27% der Theorie). Fp. 222 bis 234° (Zers.). Zur Reinigung wird die Substanz aus Wasser umkristallisiert (2,17 g). Fp. 232—235°.

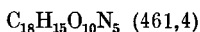


ber. C 57,59    H 5,64    N 11,19

gef. C 56,85    H 5,69    N 11,01.

$\lg \epsilon_{\text{max}_1}$  4,76 (237 m $\mu$ ),  $\lg \epsilon_{\text{max}_2}$  3,86 (316 m $\mu$ ).

Zur Gewinnung einer weiteren Menge Alanin wird die Mutterlauge, die man beim Absaugen des Natriumsalzes des  $\beta$ -(2-Chinolyl-1-oxyd)-DL-alanins erhält, sowie das Waschwasser, das beim Auswaschen der  $\alpha$ -Zinnsäure anfällt, vereinigt und in der Siedehitze mit einer Lösung von etwa 5 g Pikrinsäure in 50 cm<sup>3</sup> Alkohol versetzt. Beim Abkühlen kristallisiert das gebildete Pikrat aus. Es wird abgesaugt und getrocknet (7,0 g). Fp. 201 bis 210° (Zers.). Zur Reinigung wird das Produkt aus Alkohol-Wasser (1:2) umkristallisiert (3,65 g). Fp. 203—206° (Zers.).



ber. C 46,86    H 3,28    N 15,18

gef. C 46,99    H 3,38    N 14,94.

$\lg \epsilon_{\text{max}_1}$  4,87 (237 m $\mu$ ),  $\lg \epsilon_{\text{max}_2}$  4,25 (335 m $\mu$ ).



Zur Spaltung des Pikrats wird dieses in einem Gemisch von 240 cm<sup>3</sup> wäßrigem Alkohol (1:1) und 80 cm<sup>3</sup> wäßrigem Dimethylformamid (1:1) gelöst. Man läßt die Lösung über eine Säule des Anionenaustauschers Wofatit L 150 laufen, wobei der Austauscher in der OH-Form vorliegt. Die erhaltene wäßrige Lösung wird unter Vakuum bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus 50 cm<sup>3</sup> Wasser umkristallisiert (1,1 g). Fp. 232–235° (Zers.). Es ergibt sich somit eine Gesamtausbeute von 4,4 g (36% der Theorie).

Alle Schmelzpunkte wurden mit dem Mikro-Schmelzpunktapparat „BOETIUS“ bestimmt und stellen korrigierte Werte dar.

Der Abteilung Organische Analyse unseres Instituts sind wir für die Durchführung der Elementaranalysen und der UV-Spektren zu Dank verpflichtet.

*Jena, Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.*

Bei der Redaktion eingegangen am 19. Februar 1959.