

# Über $\beta$ -Isocyanat-fettsäureester und einige ihrer Reaktionsprodukte

Harnstoffe — Dihydrouracile —  $\beta$ -Alanin-peptide

Von

K. Schlögl

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 2. Oktober 1957)

Aus  $\beta$ -Aminosäureester-hydrochloriden mit Phosgen gewonnene  $\beta$ -Isocyanat-fettsäureester (N-Carbonyl- $\beta$ -aminosäureester) (III) wurden mit verschiedenen Aminen zu einer größeren Zahl von  $\beta$ -Ureido-fettsäureestern (V, Tabelle 1) umgesetzt. Mit Wasser wurden aus III symmetrische Carbonyl-bis- $\beta$ -aminosäureester (VI) erhalten. Mehrere dieser Harnstoffe (V) ließen sich zu Dihydrouracilen (VII, Tabelle 2) cyclisieren. Die Peptidsynthese nach *Goldschmidt*<sup>1</sup> führte mit  $\beta$ -Isocyanat-propionsäureester zu N-Cbzo-Peptiden mit  $\beta$ -Alanin als C-endständiger Aminosäure. Von diesen zeigte das Cbzo- $\beta$ -Ala- $\beta$ -Ala mit Lauge eine den  $\alpha$ -Aminosäurepeptiden analoge Umlagerung zum Carbonyl-bis- $\beta$ -alanin (XI).

$\alpha$ -Isocyanat-fettsäureester (N-Carbonyl- $\alpha$ -aminosäureester) (I), aus Aminosäureester-hydrochloriden mit Phosgen glatt zugänglich<sup>1</sup>, sind dank ihrer beiden reaktionsfreudigen Gruppen mancherlei Umsetzungen zugänglich, wobei man Harnstoffe<sup>1-3</sup>, Hydantoine<sup>1-3</sup>, Bis-hydantoine<sup>4</sup>, N-Carbalkoxy-aminosäureester<sup>1</sup> und Peptide<sup>1</sup> erhält.

Eigene günstige Erfahrungen<sup>3, 4</sup> mit dieser Stoffklasse veranlaßten uns, die bisher nicht bekannten analog gebauten  $\beta$ -Isocyanat-fettsäureester (N-Carbonyl- $\beta$ -aminosäureester) (III) darzustellen, von denen ausgehend man zu einigen im Titel genannten  $\beta$ -Aminosäure-derivaten ge-

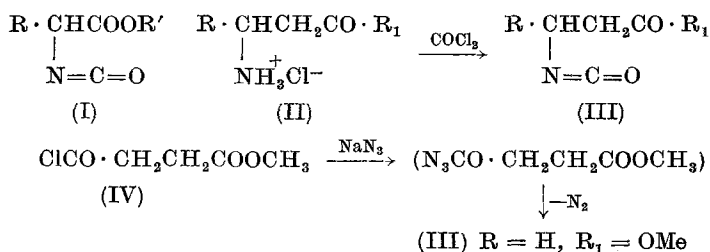
<sup>1</sup> *St. Goldschmidt* und *M. Wick*, *Ann. Chem.* **575**, 217 (1952).

<sup>2</sup> *A. C. Smith jr.* und *C. C. Unruh*, *J. Org. Chem.* **22**, 442 (1957).

<sup>3</sup> *K. Schlögl* und *H. Woidich*, *Mh. Chem.* **87**, 679 (1956).

<sup>4</sup> *K. Schlögl*, *Naturwiss.* **44**, 466 (1957).

langen konnte, ohne daß jedoch die Fülle der sich anbietenden Reaktionen voll ausgeschöpft wurde.



Aus den drei untersuchten  $\beta$ -Aminosäureester-hydrochloriden (II, R = H, Me und Phenyl) konnten bei der Behandlung mit überschüssigem Phosgen in siedendem Toluol — völlig analog den  $\alpha$ -Aminosäurederivaten (I) — die Isocyanatester (III) in guten Ausbeuten erhalten werden. Zur Darstellung des sich vom  $\beta$ -Alanin ableitenden Isocyanates (III, R = H, R<sub>1</sub> = OMe) wurde noch eine weitere Möglichkeit, nämlich die Umsetzung von Bernsteinsäure-methylester-chlorid (IV) mit Na-azid herangezogen<sup>5</sup>, wobei man in vorzüglicher Ausbeute das gewünschte Produkt erhielt.

Die im Vakuum destillierbaren Verbindungen sind unter Luftabschluß unbeschränkt haltbar und zeigen — zumindest qualitativ — dieselbe Reaktionsfreudigkeit wie die  $\alpha$ -Isocyanatester (I).

### Umsetzungen

#### a) Harnstoffe (V)

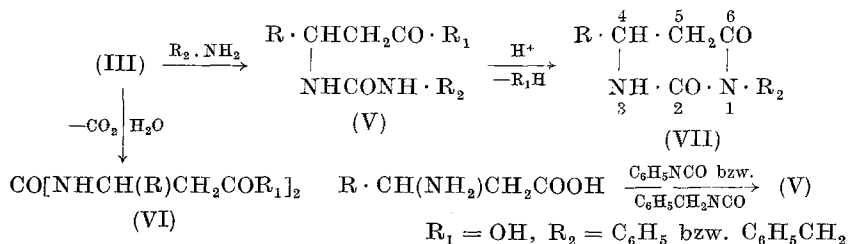
Die Umsetzung von III mit Aminen (Tabelle 1) führte — wie zu erwarten — in glatter Reaktion zu substituierten  $\beta$ -Ureido-fettsäureestern (V) (und nach Verseifung zu den freien Säuren), von denen einige der Phenyl- und Benzyl-derivate (V, R<sub>2</sub> = Phenyl bzw. Benzyl) auch durch Umsetzung der entsprechenden  $\beta$ -Aminosäuren mit Phenyl- bzw. Benzylisocyanat dargestellt wurden. Die Phenyl-derivate (V, R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = Phenyl) waren bekannt, da ja die Phenylureidoverbindungen wie bei den  $\alpha$ -Aminosäuren auch zur Identifizierung der  $\beta$ -Aminosäuren herangezogen worden waren<sup>6</sup>. Während bei den Phenyl- und Benzyl-derivaten die beiden Wege zur Gewinnung dieser Verbindungen — Umsetzung von III mit Anilin bzw. Benzylamin und Reaktion der  $\beta$ -Aminosäuren mit Phenyl- bzw. Benzylisocyanat — einander gleichwertig sind, sind manche der über III erhaltenen Harnstoffe, besonders aber solche

<sup>5</sup> Siehe z. B.: B. Flaschenträger und F. Halle, Z. physiol. Chem. **192**, 253 (1930).

<sup>6</sup> Siehe z. B.: K. Morsch, Mh. Chem. **64**, 333 (1934).

mit funktionellen Gruppen im Rest  $R_2$  (z. B. Nr. 8 bis 13, 19 und 29 bis 32, Tabelle 1), auf anderem Weg kaum oder gar nicht zugänglich.

So wie die  $\alpha$ -Isocyanat-ester (I)<sup>4</sup>, lassen sich auch die  $\beta$ -Derivate (III) mit überschüssigem Hydrazin zu den Dihydraziden von N-Carbonsäuren umsetzen, wie beim Isocyanat III ( $R = \text{Me}$ ,  $R_1 = \text{OC}_2\text{H}_5$ ) gezeigt wurde, aus dem das Dihydrazid der  $\beta$ -Amino-n-buttersäure-N-carbonsäure (V,  $R = \text{Me}$ ,  $R_1 = \text{NHNH}_2$ ,  $R_2 = \text{NH}_2$ ) — wenn auch in schlechter Ausbeute — erhältlich war.



Zu den Reaktionen der  $\beta$ -Isocyanat-fettsäureester, die ebenfalls zu Harnstoffen, diesmal aber zu symmetrischen, führen, gehört die Umsetzung mit Wasser, die, in 2 Fällen realisiert, glatt die symmetrischen Carbonyl-bis- $\beta$ -aminosäureester (VI) ergab (Tabelle 1, Nr. 14 und 23). Symmetrische Harnstoffe dieses Typs sind ferner auch durch Reaktion von III mit der dem Isocyanat zugrunde liegenden  $\beta$ -Aminosäure zugänglich, wobei man Halbesther erhält (Tabelle 1, Nr. 12), während man gemischte Carbonyl-bis-aminosäuren entweder durch Umsetzung mit einer anderen  $\beta$ -Aminosäure (Tabelle 1, Nr. 32) oder einer  $\alpha$ -Aminosäure (VIII) gewinnen kann.

#### b) Dihydrouracile (VII)

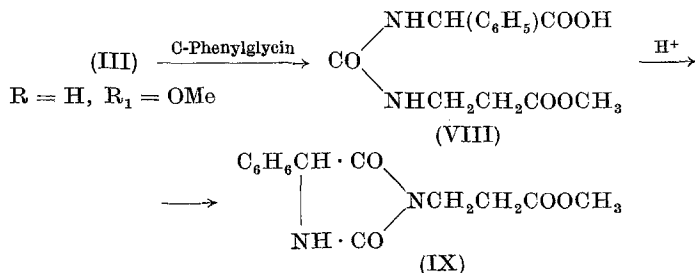
Die leichte Zugänglichkeit verschieden substituierter  $\beta$ -Ureidofettsäureester (V) bot die Möglichkeit, durch Ringschluß dieser Harnstoffe zu den entsprechenden cyclischen Verbindungen, den Dihydrouracilen (VII) zu gelangen, von denen besonders die 1,4-disubstituierten bisher nur in wenigen Fällen glatt zugänglich waren<sup>6, 7</sup>.

Die Ringschlußtendenz ist hier allerdings deutlich geringer als bei den entsprechenden  $\alpha$ -Ureido-fettsäureestern, die, unter anderem aus I mit Aminen erhältlich, glatt Hydantoine liefern<sup>1-3</sup>. So versagt bei den Harnstoffen (V) in einzelnen Fällen, z. B. bei der  $\beta$ -Phenylureido-propionsäure und ihren Estern (Tabelle 1, Nr. 1 bis 3), die übliche Ringschlußmethode (Erhitzen mit konz. Salzsäure) und die Cyclisierung der Säure

<sup>7</sup> Siehe z. B.: a) *J. Evans* und *T. B. Johnson*, *J. Amer. Chem. Soc.* **52**, 4993 (1930). — b) *T. B. Johnson* und *J. E. Livak*, *ibid.* **58**, 299 (1936). — c) US-Patent 2259925; *Chem. Abstr.* **36**, 870 (1942).

muß mit Acetylchlorid erzwungen werden<sup>7b, 8</sup>. In anderen Fällen konnte man neben dem gewünschten Hydrouracil (VII) immer wieder unveränderte bzw. aus dem Ester durch bloße Verseifung entstandene  $\beta$ -Ureidsäure (V,  $R_1 = OH$ ) isolieren, die sich von dem gebildeten Hydrouracil leicht abtrennen ließ. Ebenso wie bei den Hydantoinen<sup>9</sup> wird der Ringschluß durch Substituenten am C-Atom (5 bei den Hydantoinen, 4 bei den Hydrouracilen) erleichtert und bei den Derivaten der  $\beta$ -Phenyl- $\beta$ -amino-propionsäure ( $R = Phenyl$ ) war Cyclisierung in allen Fällen glatt zu erreichen (Tabelle 2, Nr. 41 bis 45). Andererseits wird aus sterischen Gründen Ringschluß durch „sperrige“ Substituenten am N-Atom 1 erschwert bzw. ganz verhindert. Während nämlich die aus  $\beta$ -Isocyanatbuttersäureester mit Ammoniak, Anilin und Benzylamin erhaltenen Harnstoffe bei Säurebehandlung die entsprechend substituierten Hydrouracile (VII,  $R = Me$ ;  $R_2 = H, Phenyl$  und  $Benzyl$ ; Tabelle 2, Nr. 37 bis 39) liefern, konnte beim Cyclohexylderivat (Tabelle 1, Nr. 20 und 21) ein Ringschluß, auch mit Acetylchlorid, nicht mehr erzwungen werden. Die starke sterische Hinderung in diesem Fall läßt sich an Hand von *Stuart-Briegleb*-Modellen schön demonstrieren.

Eine Möglichkeit, die Ringschlußtendenz zwischen Hydantoin- und Hydrouracilringschluß zu vergleichen, ergab sich an Hand der gemischten Carbonyl-bis- $\alpha, \beta$ -aminosäure (VIII). Dieser Halbesther, aus  $\beta$ -Isocyanatpropionsäuremethylester und C-Phenylglycin erhältlich, gab schon beim kurzen Erhitzen mit Salzsäure das 5-Phenyl-3-( $\beta$ -carbomethoxyäthyl)-hydantoin (IX). Das Vorliegen der intakten Carbomethoxygruppe und das Fehlen saurer Eigenschaften in dieser Verbindung sind beweisend für die angenommene Hydantoinstruktur (IX). Auch die aus VIII erhaltene Dicarbonsäure [V,  $R = H, R_1 = OH, R_2 = CH(C_6H_5)COOH$ ] gab bei Säurebehandlung ein Produkt, das nach Veresterung mit dem oben erhaltenen Hydantoin (IX) identisch war. Es ist allerdings festzuhalten, daß in diesem Fall der Hydantoinringschluß noch zusätzlich durch den Phenylrest begünstigt wird<sup>9</sup>.



<sup>8</sup> S. Hoogewerff und W. A. van Dorp, Rec. trav. chim. Pays-Bas 9, 49 (1890).

<sup>9</sup> E. Ware, Chem. Rev. 46, 403 (1950).

Bei Ringschlußversuchen an den Carbonyl-bis- $\beta$ -aminosäuren (Tabelle 1, Nr. 12, 13, 14 und 23) ließen sich keine definierten Substanzen erhalten. Da die hier eventuell gebildeten Hydrouracile (zum Unterschied von den beim Ringschluß von neutralen Harnstoffen erhaltenen) im Rest  $R_2$  eine Carboxylgruppe tragen; ist eine Trennung von normalen (sauren) Verseifungsprodukten, wenn überhaupt, nur schwer möglich und wurde nicht versucht.

Wohl aber gelang die Isolierung in einem Fall, nämlich beim Ringschluß des Carbonyl-bis- $\beta$ -aminosäure-halbesters (Tabelle 1, Nr. 32), da hier beim kurzen Erhitzen mit Salzsäure der (neutrale) Ester (Tabelle 2, Nr. 46) durch Wasserabspaltung und nicht die isomere Säure (durch ebenfalls mögliche Alkoholabspaltung) entstand.

Auch bei dem erwähnten Dihydrazid (Tabelle 1, Nr. 22) ließ sich Ringschluß nicht erreichen bzw. führte er zu keiner definierten Substanz, während Ringschluß von  $\alpha$ -Amino-N-carbonsäure-dihydraziden 3-Amino-hydantoine<sup>10</sup> liefert.

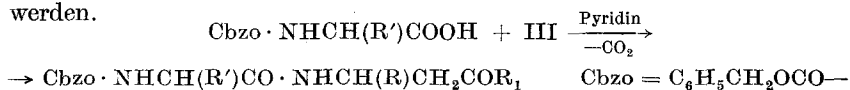
N-Phenylderivate von 1-Amino-hydrouracilen wurden aber (Tabelle 2, Nr. 40 und 44) durch Cyclisierung der aus den Isocyanat-estern (III) mit Phenylhydrazin erhaltenen substituierten 1-Phenyl-semicarbazide (V,  $R_2 = C_6H_5NH$ ) gewonnen.

Daß die Umsetzung eines Isocyanates mit Phenylhydrazin an der primären (und nicht an der sekundären) Aminogruppe des Phenylhydrazins angreift, war unter anderem schon von *M. Busch*<sup>11</sup> durch Reaktion mit Phenylisocyanat bewiesen worden, die ausschließlich zum 1,4-Diphenyl-semicarbazid führt.

Wie die 3-Amino-hydantoine<sup>10</sup>, sind auch die 1-Phenylamino-hydrouracile durch Fehlen basischer Eigenschaften gekennzeichnet und können nach dem Ringschluß aus der sauren Lösung isoliert werden.

### c) $\beta$ -Alanin-peptide

Im Hinblick auf die von *Goldschmidt* und *Wick*<sup>1</sup> entwickelte Peptidsynthese, die auf der Umsetzung von  $\alpha$ -Isocyanat-fettsäureestern (I) mit N-Cbzo-Aminosäuren und -peptiden beruht, wurde auch der  $\beta$ -Isocyanat-propionsäureester dieser Reaktion unterworfen und es konnten durch Umsetzung mit N-Cbzo-Glycin, Cbzo-Glycyl-glycin und N-Cbzo- $\beta$ -Alanin die entsprechenden Cbzo-Peptidester (bzw. -Peptide nach Verseifung): Cbzo-Gly- $\beta$ -Ala, Cbzo-Gly-Gly- $\beta$ -Ala und Cbzo- $\beta$ -Ala- $\beta$ -Ala in gegenüber der Literatur<sup>12</sup> wesentlich verbesserten Ausbeuten dargestellt werden.



<sup>10</sup> *K. Schlögl* und *G. Korger*, *Mh. Chem.* **82**, 799 (1951). — *K. Schlögl*, *J. Derkosch* und *E. Wawersich*, *ibid.* **85**, 607 (1954).

<sup>11</sup> *Ber. dtsh. chem. Ges.* **36**, 1362 (1903); **42**, 4596 (1909).

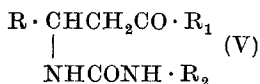
<sup>12</sup> *H. Th. Hanson* und *E. L. Smith*, *J. Biol. Chem.* **175**, 833 (1948).

Tabelle 1. Harnstoffe

Nr.	Amin (bzw. H <sub>2</sub> O)	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ausbeute %
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	87
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	H	OMe	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	82
3	—	H	OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	85
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	91
5	—	H	OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	75
6	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NH <sub>2</sub>	H	OMe	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	90
7	—	H	OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	75
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHNH <sub>2</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH	81
9	—	H	OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH	92
10	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	OMe	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	70
11	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHCH <sub>2</sub> OH   NH <sub>2</sub>	H	OMe	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHCH <sub>2</sub> OH   NH <sub>2</sub>	82
12	HOOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HOOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	81
13	—	H	OH	HOOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	76
14	H <sub>2</sub> O	H	OMe	MeOOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	63
15	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	Me	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	75
16	—	Me	OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	70
17	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Me	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	60
18	—	Me	OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	85
19	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHNH <sub>2</sub>	Me	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH	74
20	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NH <sub>2</sub>	Me	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (cyclo-)	96
21	—	Me	OH	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (cyclo-)	77
22	NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Me	NHNH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	30
23	H <sub>2</sub> O	Me	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>5</sub> C <sub>2</sub> OOCCH <sub>2</sub> CH   Me	73
24	NH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	86
25	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	94
26	—	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	89
27	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	93
28	—	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	94
29	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHNH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH	90
30	—	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH	90
31	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	72
32	HOOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HOOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	65

<sup>13</sup> Es bedeuten: A Äthanol, Ä Äther und PÄ Petroläther (50 bis 60°).

<sup>14</sup> Alle Schmelzpunkte dieser Arbeit wurden im Schmelzpunktsapparat nach *Kofler* bestimmt.



Umkristallisiert aus <sup>13</sup>	Schmp. <sup>14</sup> °C	Formel	Analyse	
			ber.	gef.
Ä-PÄ	83—85	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$	bekannt <sup>16</sup>	
MeOH-H <sub>2</sub> O	109—111	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$	N 12,60	12,55
H <sub>2</sub> O	170—172 (Zers.)	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$	bekannt <sup>17</sup>	
A-Ä-PÄ	79—81	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$	C 62,40	62,65
			H 7,25	7,32
A-H <sub>2</sub> O	143—145	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$	Äqu.-Gew. 222	224
Ä-PÄ	54—56	$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$	OMe 15,34	14,88
A-H <sub>2</sub> O	120—122	$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$	Äqu.-Gew. 188	192
H <sub>2</sub> O	113—116	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$	C 57,35	57,36
			H 6,82	6,76
A-Ä-PÄ	139—143	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$	Äqu.-Gew. 223	230
MeOH-H <sub>2</sub> O <sup>15</sup>	135—137	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_9$	C 43,75	43,82
			H 4,20	4,14
MeOH-H <sub>2</sub> O <sup>15</sup>	173—175	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_9$	C 52,17	52,20
			H 4,38	4,48
A-Ä-PÄ	72—77	$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$	Äqu.-Gew. 232	231
A-Ä-PÄ	190—192 (Zers.)	$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$	Äqu.-Gew. 102	99
MeOH-Ä-PÄ	104—106	$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$	OMe 26,73	26,95
MeOH-Ä	109—111	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$	bekannt <sup>18</sup>	
A-H <sub>2</sub> O	145—147 (Zers.)	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$	bekannt <sup>19</sup>	
A-Ä-PÄ	70—74	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 17,06	17,28
A-H <sub>2</sub> O	146—148	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$	Äqu.-Gew. 236	240
A-H <sub>2</sub> O	134—137	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 16,99	17,14
MeOH-H <sub>2</sub> O	111—113	$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$	N 10,93	10,77
A-H <sub>2</sub> O	148—149 (Zers.)	$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$	Äqu.-Gew. 228	223
MeOH	180—182 (Zers.)	$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$	N 39,98	39,10
A-H <sub>2</sub> O	99—101	$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 31,25	31,45
A-H <sub>2</sub> O	104—107	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$	N 11,86	11,95
Ä-PÄ	115—117	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$	bekannt <sup>20</sup>	
A-H <sub>2</sub> O	175—177 (Zers.)	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$	bekannt <sup>21</sup>	
A-Ä-PÄ	87—90	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$	N 8,58	8,72
A-H <sub>2</sub> O	136—139	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$	Äqu.-Gew. 298	296
A	155—156	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$	N 12,84	13,03
A	197—198 (Zers.)	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$	Äqu.-Gew. 299	307
A-H <sub>2</sub> O <sup>15</sup>	151—154	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_9$	N 11,81	11,42
Öl	Öl	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$	Äqu.-Gew. 308	315

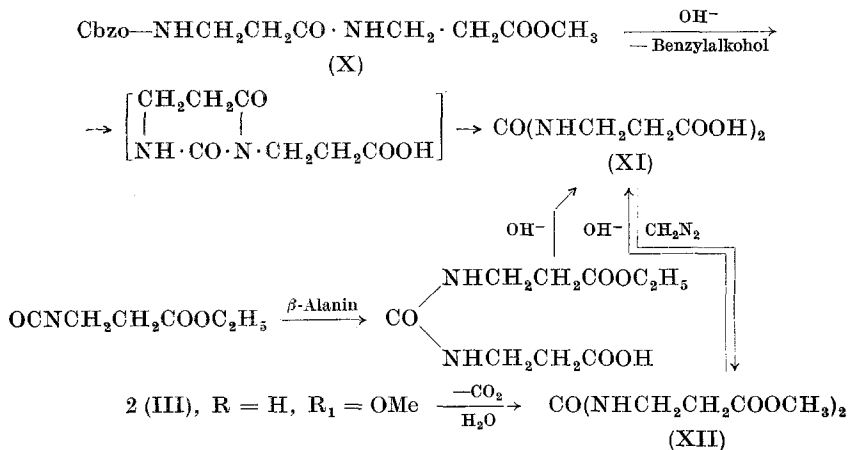
<sup>15</sup> Identifiziert als 3,5-Dinitrobenzoat; Schmp. und Analysen des Dinitrobenzoats.

<sup>16-21</sup> auf Seite 68.

Zur Gewinnung des N-Cbzo- $\beta$ -Alanins ergab sich die Möglichkeit, eine weitere Umsetzung der  $\beta$ -Isocyanat-ester (III) heranzuziehen. Es wurde nämlich der  $\beta$ -Isocyanat-propionsäuremethylester mit Benzylalkohol umgesetzt und lieferte dabei den Cbzo- $\beta$ -Alanin-methylester (Ausbeute 82% d. Th.), der dann zum bekannten N-Cbzo- $\beta$ -Alanin<sup>22</sup> verseift und ferner durch Überführung in das ebenfalls bekannte Hydrazid<sup>22</sup> charakterisiert wurde.

An Hand des N-Cbzo- $\beta$ -Ala- $\beta$ -Ala (X) konnte nun auch die im Fall der N-Cbzo- $\alpha$ -Aminosäure-peptide ausführlicher studierte Reaktion<sup>23</sup> der Alkaliumlagerung untersucht werden, die dort über Hydantoin-3-essigsäuren z. B. beim Cbzo-Gly-Gly zum Carbonyl-bis-glycin führt und hier in ähnlicher Weise (über ein Hydrouacilderivat) ebenfalls einen Harnstoff, nämlich das schon oben erwähnte Carbonyl-bis- $\beta$ -alanin (XI, Tabelle 1, Nr. 13) ergeben mußte.

Eine Umlagerung dieser Art war schon 1929 von *Wessely* und Mitarbeitern<sup>24</sup> verifiziert worden, die nämlich aus N-Carbomethoxy-glycyl- $\beta$ -aminobuttersäure und aus dem isomeren N-Carbomethoxy- $\beta$ -aminobutyryl-glycin dieselbe Carbonyl-bis-aminosäure: [CO-(Glycin)-( $\beta$ -Aminobuttersäure)] erhalten hatten.



<sup>16</sup> Fußnote 8; Schmp. 84 bis 85°.

<sup>17</sup> Fußnote 8; Schmp. 171 bis 172° (Zers.).

<sup>18</sup> Fußnote 6; Schmp. 111 bis 112°.

<sup>19</sup> *E. Fischer* und *G. Roeder*, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 3751 (1901); Schmp. 148° (Zers.).

<sup>20</sup> Fußnote 6; Schmp. 116 bis 117°.

<sup>21</sup> Fußnote 6; Schmp. 168° (Zers.); Fußnote 7 b; Schmp. 174° (Zers.).

<sup>22</sup> *R. H. Sifferd* und *V. du Vigneaud*, J. Biol. Chem. **108**, 753 (1935).

<sup>23</sup> *K. Schlögl*, *F. Wessely* und *H. Woidich*, Mh. Chem. **87**, 425 (1956) und frühere Arbeiten.

<sup>24</sup> *F. Wessely*, *E. Kemm* und *J. Mayer*, Z. physiol. Chem. **180**, 64 (1929).



Tatsächlich lieferte Laugebehandlung (2 Mol) des N-Cbzo- $\beta$ -Ala- $\beta$ -Ala-methylesters (X) in der Hitze neben nicht umgelagertem N-Cbzo-Dipeptid das erwartete Carbonyl-bis- $\beta$ -alanin (XI), das in seinen Eigenschaften mit dem oben erwähnten Produkt (Tabelle 1, Nr. 13) übereinstimmte und bei der Veresterung mit Diazomethan einen mit dem aus der Reaktion von III (R = H, R<sub>1</sub> = OMe) mit Wasser erhaltenen identischen Carbonyl-bis- $\beta$ -alaninmethylester (XII, Tabelle 1, Nr. 14) ergab.

### Experimenteller Teil

#### $\beta$ -Isocyanat-fettsäureester (III)

##### a) Aus $\beta$ -Aminosäureäthylester-hydrochloriden (II) und Phosgen

Die Hydrochloride wurden in üblicher Weise aus den  $\beta$ -Aminosäuren:  $\beta$ -Alanin, DL- $\beta$ -Amino-n-buttersäure und DL- $\beta$ -Phenyl- $\beta$ -amino-propionsäure mit äthanol. HCl dargestellt. R = H, Schmp. zirka 60°<sup>14</sup>; R = Me, sirupöses, nicht kristallisierendes Öl; R = Phenyl, Schmp. 143 bis 145° (aus Äthanol-Äther-Petroläther), Ausbeute 82% d. Th.

Als Beispiel sei die Darstellung des  $\beta$ -Phenyl- $\beta$ -isocyanat-propionsäure-äthylesters angeführt: 7,0 g des Ester-hydrochlorides (II, R = Phenyl, R<sub>1</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) wurden in 25 ml absol. Toluol suspendiert; unter Rühren wurde bei der Siedetemp. des Toluols ein starker Phosgenstrom über die Suspension geleitet. Nach kurzer Zeit (20 Min.) war die Lösung klar und es wurde noch 1/2 Std. unter Phosgen weitergerührt. Anschließend wurde das Toluol im Vak. verdampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Ausbeute 6,3 g (94% d. Th.) farbloses Öl. Sdp.<sub>0,05</sub>: 110 bis 115° (Luftbadtemp.), C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>.

In analoger Weise wurden die beiden anderen Isocyanat-ester (R = H bzw. Me) dargestellt. In diesen Fällen waren die Hydrochloride im siedenden Toluol als Öltröpfchen verteilt, die aber ebenfalls nach kurzem in Lösung gingen.

III, R = H, R<sub>1</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>. Ausbeute 43% d. Th. (Es wurde hier ein nicht sehr reines Hydrochlorid verwendet.) Sdp.<sub>20</sub>: 94 bis 95°.

R = Me, R<sub>1</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>. Ausbeute 85% d. Th. Sdp.<sub>0,10</sub> 75 bis 80° (Luftbadtemp.).

##### b) $\beta$ -Isocyanat-propionsäure-methylester (N-Carbonyl- $\beta$ -alanin-methylester)

10,6 aktiviertes Na-azid wurden in 50 ml absol. Toluol suspendiert und unter Rühren innerhalb 20 Min. 15,0 g Bernsteinsäure-methylester-chlorid (IV) in 20 ml absol. Toluol zugetropft. Es trat Selbsterwärmung ein. Im Anschluß wurde noch 1/2 Std. bei 70° und 1 1/2 Stdn. bei der Siedetemp. des Toluols gerührt und schließlich nach dem Filtrieren das Toluol im Vak. über eine Kolonne verdampft. Der Rückstand destillierte bei 18 mm von 82 bis 84°. Ausbeute 10,0 g (78% d. Th.) farbloses, zu Tränen reizendes Öl. C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>.

Zur Charakterisierung der Isocyanatester wurden die Umsetzungsprodukte mit Anilin (siehe Tabelle 1) herangezogen.

#### Harnstoffe (V, Tabelle 1)

a) Die Umsetzung mit Aminen ohne weitere funktionelle Gruppen erfolgte durch vorsichtiges Zusammengießen von molaren Mengen III und des Amins,

wobei beide Komponenten in geeigneten Lösungsmitteln, meist absol. Benzol, gelöst wurden. Nach Abklingen der exothermen Reaktion (eventuell Kühlung) wurde noch 1 Std. bei Zimmertemp. aufbewahrt und nach Abdampfen des Lösungsmittels der Harnstoff ( $\beta$ -Ureido-fettsäureester) aus den in der Tabelle 1 angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

b) Umsetzung mit Aminen mit einer weiteren funktionellen Gruppe (wie Phenylhydrazin oder Colamin) erfolgte durch langsames Zutropfen der Lösung des Isocyanates (III) zu der des Amins in einem geeigneten Lösungsmittel (Benzol, absol. Tetrahydrofuran). In manchen Fällen schieden sich die Harnstoffe nach einigem Stehen aus der Lösung ab und wurden dann abgesaugt, sonst erfolgte die Aufarbeitung wie unter a beschrieben.

c) Reaktion von III mit Aminosäuren (Tabelle 1, Nr. 12 und 32, VIII) wurde durch Schütteln des Na-Salzes der Aminosäure (in wäßriger Lösung) mit der molaren Menge von III, Filtrieren und Ansäuern ausgeführt. Nr. 12 ist leicht wasserlöslich und mußte mit Äther im Apparat extrahiert werden, die beiden anderen Harnstoffe fielen ölig aus und wurden in Essigester aufgenommen.

d) Die symmetrischen Harnstoffe (VI) wurden durch Aufbewahren von III mit Wasser dargestellt, wobei sie sich nach einigen Stunden kristallin abschieden (Tabelle 1, Nr. 14 und 23).

#### $\beta$ -Ureido-fettsäuren

*Verseifung* der  $\beta$ -Ureido-ester (V,  $R_1 = \text{OMe}$  bzw.  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ) mit alkohol. wäßr. NaOH bei Zimmertemp., Abdampfen des überschüssigen Alkohols im Vak., Filtrieren (wenn nötig) und Ansäuern führte zu den  $\beta$ -Ureido-fettsäuren (V,  $R_1 = \text{OH}$ ), die in fast allen Fällen sich sofort kristallin abschieden und aus den in der Tabelle 1 angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert wurden. Nr. 13 ist leicht wasserlöslich und muß mit Äther im Apparat extrahiert werden. Dabei scheidet es sich aus der Ätherlösung aus.

Die Phenyl- und Benzyl-ureidosäuren (V,  $R_2 = \text{Phenyl}$  bzw. Benzyl) wurden auch in üblicher Weise durch Schütteln der Na-Salze der  $\beta$ -Aminosäuren in wäßr. Lösung mit molaren Mengen Phenyl- bzw. Benzylisocyanat gewonnen. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter c beschrieben.

#### Dihydrouracile (VII, Tabelle 2)

Der Ringschluß erfolgte (bis auf Nr. 34, Tabelle 2)<sup>7b, 8</sup> in allen Fällen durch Kochen der Harnstoffe (V) mit konz. Salzsäure bzw., wenn nötig, unter Zusatz von Eisessig als Lösungsvermittler (20 Min. bis 1 Std.). Nach Abdampfen der Salzsäure wurde der Rückstand im Fall der in Wasser schwer löslichen Hydrouracile mit Sodalösung behandelt und so die durch Verseifung mitentstandenen Ureido-fettsäuren abgetrennt. Diese konnten dann im Filtrat der Hydrouracile mit Säure wieder ausgefällt werden. Lagen wasserlöslichere Hydrouracile vor, wurde der Abdampfrückstand nach dem Ringschluß in Essigester aufgenommen und der Lösung mit Sodalösung saure Anteile entzogen.

Im Fall der Hydrouracile Nr. 33 und 37 (Tabelle 2) wurden die  $\beta$ -Isocyanatester mit wäßr. Ammoniak behandelt und nach Abklingen der exothermen Reaktion der Abdampfrückstand mit Salzsäure 30 Min. gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte mit Sodalösung, wie oben beschrieben.

R · CH · CH<sub>2</sub>CO  
|  
NH · CO · N · R<sub>2</sub>  
(VII)

Tabelle 2. Dihydroureacile

Nr.	Ringschluß von Nr. (Tabelle 1)	R	R <sub>2</sub>	Aus- beute %	Umkrist. aus <sup>13</sup>	Schmp. <sup>14</sup> °C	Formel	Analyse		
								ber.	gef.	H
33	(III + NH <sub>3</sub> )	H	H	72	H <sub>2</sub> O	274—275	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	bekannt <sup>25</sup>		
34	3	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	70	H <sub>2</sub> O	230—232	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	bekannt <sup>26</sup>		
35	4, 5	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	65	H <sub>2</sub> O	132—134	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	64,69	5,92	64,86 5,81
36	7	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	55	A-PÄ	99—100	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	56,45	8,29	56,44 8,52
37	(III + NH <sub>3</sub> )	Me	H	56	A-H <sub>2</sub> O	218—221	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	bekannt <sup>27</sup>		
38	15	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	61	A-H <sub>2</sub> O	209—210	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	bekannt <sup>28</sup>		
39	17	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	66	A-H <sub>2</sub> O	152—154	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	66,03	6,47	65,91 6,67
40	19	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH	29	A-H <sub>2</sub> O	156—158	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	60,26	5,98	60,92 6,40
41	24	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	83	A-H <sub>2</sub> O	220—221	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	bekannt <sup>29</sup>		
42	25, 26	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	81	A-H <sub>2</sub> O	224—226	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	bekannt <sup>30</sup>		
43	27	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	76	A-H <sub>2</sub> O	146—148	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	72,84	5,75	73,28 5,85
44	30	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH	75	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	195—198	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	68,31	5,38	67,89 5,61
45	31	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	77	A <sup>18</sup>	185—187	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub>	53,27	3,77	53,10 3,60
46	32	H	H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> OOCCH <sub>2</sub> CH   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	43	A-H <sub>2</sub> O	126—130	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	62,05	6,25	62,19 5,94

<sup>25</sup> Fußnote 22; Schmp. 275°.

<sup>26</sup> Fußnote 8; Schmp. 231 bis 234°.

<sup>27</sup> Fußnote 22; Schmp. 219 bis 220°.

<sup>28</sup> Fußnote 6; Schmp. 209°.

<sup>29</sup> Fußnote 7 a; Schmp. 215 bis 217°.

<sup>30</sup> Fußnote 7 b; Schmp. 226°.

5-Phenyl-3-( $\beta$ -carbomethoxy-äthyl)-hydantoin (IX)

0,8 g VIII, aus C-Phenylglycin und  $\beta$ -Isocyanat-propionsäuremethylester, wie oben (S. 70, unter c) beschrieben, dargestellt (glasige Substanz), wurden mit 5 ml konz. HCl 15 Min. zum Sieden erhitzt. Der Abdampfrückstand wurde in Essigester gelöst und mit Sodalösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat lieferte der Essigester beim Abdampfen im Vak. 0,5 g (67% d. Th.) eines rasch erstarrenden Öls. Aus Methanol-Wasser Stäbchen. Schmp. 79 bis 80°.

$C_{13}H_{14}N_2O_4$ . Ber. N 10,68,  $OCH_3$  11,84. Gef. N 10,24,  $OCH_3$  12,10.

Wurden 0,6 g rohe ölige Dicarbonsäure, aus VIII durch Verseifen mit wäbr.-äthanol. NaOH erhalten, mit 5 ml konz. HCl 30 Min. zum Sieden erhitzt und der nicht kristallisierende Abdampfrückstand mit methanolischer HCl verestert, so erhielt man nach Entfernung saurer Anteile durch Waschen der Essigesterlösung des rohen Esters mit Sodalösung 0,45 g (76% d. Th.) des Hydantoins (IX), das, aus Methanol-Wasser umkristallisiert, von 77 bis 78° schmolz und keine Depression im Mischschmp. mit dem oben erwähnten Produkt gab.

Peptide des  $\beta$ -Alanins

*N-Cbzo- $\beta$ -Alanin-methylester*: 1,0 g  $\beta$ -Isocyanat-propionsäure-methylester, 1,5 ml Benzylalkohol und 1 ml absol. Pyridin wurden 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Der Abdampfrückstand wurde im Kugelrohr destilliert, wobei bei 135 bis 140° (Luftbadtemp.) und 0,05 Torr 1,5 g (82% d. Th.) eines Öles übergingen.

Zur Charakterisierung wurde es durch Erhitzen mit 2 Mol Hydrazinhydrat in absol. Äthanol (2 Stdn.), Einengen und Kühlen in das Hydrazid übergeführt, das, aus Wasser umkristallisiert, von 143 bis 145° schmolz. Lit. Schmp.<sup>23</sup> 143°.

*N-Cbzo- $\beta$ -Alanin* konnte durch Verseifen des Esters mit der berechneten Menge n NaOH in äthanolischer Lösung bei Zimmertemperatur (12 Stdn.), Abdampfen des Äthanolis und Ansäuern in 78proz. Ausbeute gewonnen werden. Aus Äthanol-Wasser Schmp. 105 bis 106°. Lit. Schmp.<sup>22</sup> 106°.

Als Beispiel für die *Synthese von N-Cbzo-Peptiden* mit C-endständigem  $\beta$ -Alanin sei angeführt:

*N-Cbzo-Glycyl- $\beta$ -alanin-äthylester*: Eine Mischung von 1,0 g  $\beta$ -Isocyanat-propionsäureäthylester (7 mMol), und 1,4 g N-Cbzo-Glycin (6,7 mMol) wurde mit 1,5 ml absol. Pyridin versetzt, worauf bald starke  $CO_2$ -Entwicklung einsetzte. Nach deren Abklingen (15 Min.) wurde noch 1 Std. auf 60° erwärmt, hierauf das Pyridin im Vak. abgedampft, der Rückstand in Essigester gelöst und mit n HCl, verd. Sodalösung und Wasser gewaschen. Die getrocknete Essigesterlösung lieferte 1,7 g (83% d. Th.) Rückstand, der beim Verreiben mit Äther-Petroläther kristallisierte. Schmp. 58 bis 62°. Lit.<sup>12</sup> Ausbeute: 27%, Schmp. 63 bis 64°.

Daraus wurde durch Verseifen mit wäßrig-alkoholischer NaOH das N-Cbzo-Gly- $\beta$ -Ala gewonnen. Ausbeute 78% d. Th. Aus Äthanol-Wasser Schmp. 139 bis 141°. Lit. Schmp.<sup>12</sup> 140°.

Auf analoge Weise wurden erhalten:

Peptid	Aus- beute %	Schmp. °C	Literatur <sup>12</sup>	
			Aus- beute %	Schmp. °C
N-Cbzo-Gly-Gly- $\beta$ -Ala-äthyl- ester .....	57	142—144	40	142
N-Cbzo-Gly-Gly- $\beta$ -Ala.....	65	187—190 (Zers.)	62	187—189
N-Cbzo- $\beta$ -Ala- $\beta$ -Ala .....	85	145	—	144—145
N-Cbzo- $\beta$ -Ala- $\beta$ -Ala-methyl- ester (X) .....	63	108—109	nicht bekannt	
X: C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> . Ber. N 9,08. Gef. N 9,04		(aus Äthanol-Wasser)		

*Carbonyl-bis- $\beta$ -alanin (XI) aus N-Cbzo- $\beta$ -Ala- $\beta$ -Ala-methylester (X):* 1,0 g X wurde mit 7,0 ml (2,2 Äquiv.) n NaOH 3 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Die Lösung wurde mit der berechneten Menge Salzsäure versetzt und im Vak. stark eingengt. Beim Kühlen schieden sich 0,12 g (13% d. Th.) Cbzo- $\beta$ -Ala- $\beta$ -Ala (Schmp. 140 bis 143°) aus. Die Mutterlauge wurde im Apparat 24 Stdn. mit Äther extrahiert, wobei aus dem Äther 0,12 g (18% d. Th.) Carbonyl-bis- $\beta$ -alanin (XI) ausfielen, die von 188 bis 190° unter Zersetzung schmolzen (siehe Tabelle 1, Nr. 13). Die ätherische Mutterlauge lieferte beim Abdampfen noch 0,15 g rohes Cbzo-Dipeptid, das nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser (0,10 g, das sind 11% d. Th.) von 139 bis 142° schmolz.

Zur Charakterisierung wurde das Carbonyl-bis- $\beta$ -alanin noch in Methanol mit ätherischer Diazomethanolösung versetzt und die Lösung nach 1 Std. abgedampft. Der zurückbleibende Dimethylester (XII) schmolz, aus Methanol-Äther-Petroläther umkristallisiert, von 104 bis 106° und gab keine Depression im Mischschmp. mit der Substanz Nr. 14 (Tabelle 1), die aus  $\beta$ -Isocyanat-propionsäuremethylester und Wasser erhalten worden war.

Die Mikro-C-, H- und N-Analysen wurden von Herrn Doz. Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.