

160. Synthesen des 4-Amino-3-isoxazolidinons (Cycloserin) und einiger Analoga¹⁾

von Pl. A. Plattner, A. Boller, H. Frick, A. Fürst, B. Hegedüs,
H. Kirchensteiner, St. Majnoni, R. Schläpfer und H. Spiegelberg.

Herrn Prof. Dr. T. Reichstein zum 60. Geburtstag gewidmet.

(29. V. 57.)

Im Jahre 1955 berichteten verschiedene amerikanische Arbeitskreise über die Isolierung, Konstitutionsaufklärung und eine Synthese des Cycloserins²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾. Nach diesen Berichten liegt in diesem gegen eine grosse Anzahl von Mikroorganismen wirksamen Antibioticum⁸⁾⁹⁾ das D-4-Amino-3-isoxazolidinon (I) vor⁵⁾⁶⁾⁷⁾. Besonderes Interesse erweckte die neue Substanz durch ihre klinische Wirksamkeit gegen Tuberkulose¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾.

Die Struktur des Antibioticums — das als cyclisiertes Derivat des D-Serin-hydroxamids betrachtet werden kann — liess vermuten, dass weitere Synthesen relativ einfach durchzuführen wären.

Die Synthese von Stammer und Mitarb.⁷⁾ besteht im Prinzip im Ringschluss der α -Benzoylamino- β -chlor-propionhydroxamsäure zum N-Benzoyl-cycloserin (Ia). Bei der Entfernung der Benzoyl-Gruppe

¹⁾ Die Synthesen sind Gegenstand verschiedener Patentanmeldungen.

²⁾ „Generic name“, vgl. ⁶⁾.

³⁾ R. L. Harned, P. H. Hidy & E. Kropp LaBaw, *Antibiotics & Chemotherapy* **5**, 204 (1955).

⁴⁾ D. A. Harris, M. Ruger, M. A. Reagan, F. J. Wolf, R. L. Peck, H. Wallick & H. B. Woodruff, *Antibiotics & Chemotherapy* **5**, 183 (1955).

⁵⁾ R. P. Buhs, I. Putter, R. Ormond, J. E. Lyons, L. Chaiet, F. A. Kuehl jr., F. J. Wolf, N. R. Trenner, R. L. Peck, E. Howe, B. D. Hunnewell, G. Downing, E. Newstead & K. Folkers, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 2344 (1955).

⁶⁾ P. H. Hidy, E. B. Hodge, V. V. Young, R. L. Harned, G. A. Brewer, W. F. Phillips, W. F. Runge, H. E. Stavely, A. Pohland, H. Boaz & H. R. Sullivan, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 2345 (1955).

⁷⁾ Ch. H. Stammer, A. N. Wilson, F. W. Holly & K. Folkers, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 2346 (1955).

⁸⁾ H. Welch, L. E. Putnam & W. A. Randall, *Antibiotic Medicine* **1**, 72 (1955).

⁹⁾ B. Fust, E. Böhni & A. Fürst, Atti della Società Lombarda di Scienze Medico-Biologiche, Vol. XI, Suppl. (1956), Estratto dal „Symposium sui nuovi farmaci anti-tubercolari“, S. 679.

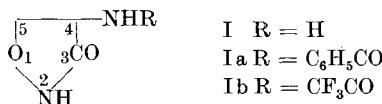
¹⁰⁾ I. G. Epstein, K. G. S. Nair & L. J. Boyd, *Antibiotic Medicine* **1**, 80 (1955).

¹¹⁾ A. Ravina, M. Pestel, P. Eloy, R. Albouy & M. Rey, *Antibiotics Annual, 1955—1956*, 148.

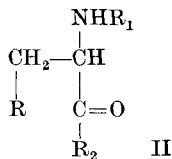
¹²⁾ A. Ravina & M. Pestel, *Presse Médicale* **64**, 1241 (1956).

aus Ia durch Behandlung mit Salzsäure-Methanol wird jedoch der Isoxazolidinon-Ring wieder geöffnet, wobei die Verbindung II¹³⁾ entsteht, die schliesslich mit Alkali unter erneutem Ringschluss das Cycloserin (I) ergibt.

Da das Cycloserin Basen gegenüber recht stabil ist, war zu erwarten, dass der Schutz der Amino-Gruppe in IIId durch einen alkalisch leicht entfernbaren Rest den obigen Umweg erübrigen würde. Ist z. B. die Amino-Gruppe durch den Trifluoracetyl-Rest blockiert¹⁴⁾, so erfolgt der Ringschluss unter recht milden Bedingungen (Natrium-



hydrogencarbonat in Wasser) zum N-Trifluoracetyl-cycloserin (Ib)¹⁵⁾, und die Schutzgruppe kann durch Behandlung mit Ammoniak leicht entfernt werden, wobei in ca. 50—60-proz. Ausbeute das gewünschte Endprodukt (I) entsteht¹⁶⁾.



In der Folge haben wir untersucht, ob sich die Chlor-hydroxamsäure IIId mit der freien α -Amino-Gruppe durch Alkali ebenfalls zum Cycloserin umsetzen liesse, obwohl dabei unerwünschte, bzw. nicht einsinnige Reaktionen möglich schienen. So durfte mit der Bildung

¹³⁾ Seither ist eine einfachere Methode zur Herstellung von II bekannt geworden; vgl. N. K. Kotschetkow, R. M. Chomutow & M. Karpejskij, Dokladi Akademii Nauk USSR. **III**, 831 (1956).

¹⁴⁾ Vgl. z. B. F. Weygand & M. Reiher, Chem. Ber. **88**, 26 (1955).

¹⁵⁾ Die nicht isolierte Verbindung Ib wurde im Papierchromatogramm (System: mit Wasser gesättigtes Phenol; Schleicher-Schüll 2043 b; absteigend; Rf = 0,82) durch Vergleich mit dem Umsetzungsprodukt aus DL-Cycloserin und Trifluoracetanhydrid in Äther charakterisiert.

¹⁶⁾ Die Cyclisationen wurden jeweils kolorimetrisch und im Papierchromatogramm verfolgt. Zur Kolorimetrie mit Nitroprussid-Na vgl. L. R. Jones, Analyt. Chemistry **28**, 39 (1956). Für die Papierchromatogramme wurden die folgenden Systeme benutzt:
a) Phenol mit H₂O gesättigt; Schleicher-Schüll 2043 b; absteigend; Rf von I = 0,74—0,77.
b) n-Butanol-Eisessig-H₂O 4:1:5; Schleicher-Schüll 2043 b; absteigend; Rf von I = 0,23—0,25.

c) tert.-Butanol-Methanol-H₂O 4:5:1; Whatman Nr. 1; aufsteigend; Rf von I = 0,17. Farbreaktionen: a) Ninhydrin (gelb-braun); b) 2,4-Dinitrofluorbenzol + NH₃ (grauswarz); c) alkohol. FeCl₃-Lösung (braun-rot).

von Äthylenimin-Derivaten, Brenztraubensäure, bzw. ihren weiteren Umsetzungprodukten gerechnet werden¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾.

Tabelle A.
Substituierte α -Amino-propionsäuren II.

| | R | R ₁ | R ₂ |
|------|------------------|--------------------|--|
| II | ONH ₂ | H | OCH ₃ |
| II a | Cl | CF ₃ CO | OH |
| II b | Cl | CF ₃ CO | Cl |
| II c | Cl | CF ₃ CO | NHOH |
| II d | Cl | H | NHOH |
| II e | Cl | H | OCH ₃ |
| II f | OH | CbzO | OH |
| II g | OH | CbzO | NHOCH ₂ C ₆ H ₅ |
| II h | OTs | CbzO | NHOCH ₂ C ₆ H ₅ |
| II i | OTs | H | NHOH |

Die gewünschte Cyclisation liess sich tatsächlich mit einer Vielfalt von basischen Reagentien sowohl in organischen Lösungsmitteln als auch in Wasser realisieren²¹⁾. Die optimalen Bedingungen für den Übergang von II d in Cycloserin konnten mit Hilfe analytischer Kontrollen¹⁶⁾ relativ rasch ermittelt werden. Wird z. B. mit Triäthylamin, bzw. Lithiumhydroxyd in wässriger Lösung gearbeitet, so entsteht I aus II d in 85—95-proz. Ausbeute.

Eine weitere, wesentliche Vereinfachung der Gewinnung von Cycloserin ergibt sich aus dem Befund, dass α -Amino- β -chlor-propionsäure-methylester (II e) bei der Umsetzung mit Hydroxylamin und Alkali direkt zu Cycloserin führt. Auch bei dieser Umsetzung lässt sich eine Vielzahl von Basen verwenden, und auch hier erweist sich Wasser als das günstigste Lösungsmittel. Die Ausbeute an I aus II e übersteigt dabei ebenfalls 90 %. Die Reaktion verläuft so rasch, dass der Nachweis, bzw. die Isolierung von Zwischenprodukten sehr schwierig ist. Durch papierchromatographische Untersuchung des Reaktionsgemisches liessen sich als Nebenprodukte etwas α -Amino- β -chlor-propionsäure und Brenztraubensäure neben Spuren von nicht identifizierten Stoffen nachweisen.

Als weiterer Weg sei die Umsetzung des O-Tosyl-serin-hydroxamids (III i) mit Alkali zu I erwähnt. Obwohl die Bereitung von III

¹⁷⁾ Für unsere Zwecke unbrauchbare Ringschlussreaktionen sind seither an α -Amino- β -chlor-, bzw. α -Chlor- β -amino-carbonsäure-Derivaten beobachtet worden [vgl. ¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾].

¹⁸⁾ R. Ratouis & R. Behar, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **243**, 966 (1956).

¹⁹⁾ J. Smrt, J. Beránek, J. Sicher & F. Šorm, Chem. Listy **51**, 112 (1957).

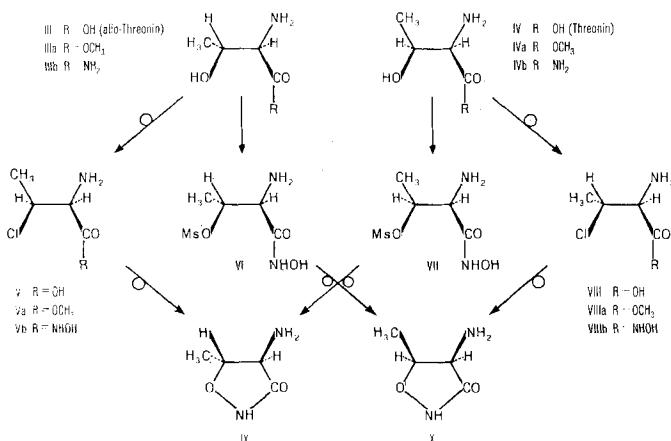
²⁰⁾ K. D. Gundermann & G. Holtmann, Angew. Chem. **68**, 462 (1956).

²¹⁾ Die α -Amino- β -chlor-propionhydroxamsäure wurde neuerdings von anderer Seite ebenfalls zu I cyclisiert, vgl. ¹⁹⁾.

nicht einfach ist, war dieser Weg zur Klärung stereochemischer Probleme von Bedeutung.

Zur Festlegung der Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung haben wir eine Anzahl Substitutionsprodukte von I hergestellt. Bei den Synthesen der in Stellung 5 monosubstituierten Derivate, welche entsprechend ihren beiden Asymmetriezentren (C-Atome 4 und 5) in zwei stereoisomeren Racematen zugänglich sind, konnten recht interessante Beobachtungen gemacht werden. Als Beispiel dafür möchten wir die beiden 5-Methyl-Derivate IX und X heranziehen.

Als Ausgangsmaterialien für ihre Synthesen dienten die beiden stereoisomeren Aminosäuren allo-Threonin (III) und Threonin (IV). Einerseits bereiteten wir aus den Hydrochloriden der Methylester IIIa und IVa die entsprechenden β -Chlor-Derivate, wobei jeweils eine Walden'sche Umkehrung der Konfiguration am Reaktionszentrum²²⁾ (IIIa \rightarrow Va; IVa \rightarrow VIIIa) eintrat. Die Chlor-ester wurden weiter in die entsprechenden Hydroxamsäuren Vb und VIIIb übergeführt.



Anderseits liessen sich die beiden Aminosäuren III und IV in die O-Mesyl-hydroxamsäuren VI und VII umwandeln. Erwartungsgemäss blieb dabei die ursprüngliche Konfiguration am β -Kohlenstoffatom erhalten.

Zum Verständnis des Verlaufes der nun folgenden Cyclisationen der vier Hydroxamsäuren (Vb und VI aus allo-Threonin, bzw. VIIIb und VII aus Threonin) ist das Verhalten ihrer Analoga II_d und II_i (aus Serin) von Bedeutung. Die letzteren lieferten nämlich bei Verwendung optisch aktiver Ausgangsstoffe das Cycloserin (I) in optisch reiner Form²³⁾. Daraus geht hervor, dass die Reaktion nicht über ein

²²⁾ Vgl. *M. Kinoshita & S. Umezawa*, Chem. Abstr. **46**, 3005 (1952).

²³⁾ Die optische Aktivität bleibt auch bei unseren zwei anderen Synthesen des Cyclo-
serins vollständig gewahrt.

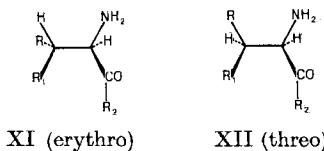
ungesättigtes Zwischenprodukt erfolgt, sondern als intramolekulare nucleophile Substitution ohne Einbeziehung des α -C-Atoms vor sich geht.

Es war deshalb nicht unerwartet, dass die sterisch einander entsprechenden Chlor-, bzw. O-Mesyl-hydroxamsäuren (Vb und VII, bzw. VIIIb und VI) je das gleiche 5-Methyl-Derivat (IX, bzw. X) lieferten. Die Berechtigung zur Formulierung des 4-Amino-5-methyl-3-isoxazolidinons aus Vb und VII als trans-Derivat IX (trans-Stellung der Methyl- und Amino-Gruppe am Heterocyclus) geht aus seiner Hydrierung zum Amid IIIb des allo-Threonins hervor. In seinem Stereoisomeren (erhalten aus VIIIb und VI) muss demnach die cis-Verbindung X vorliegen. Man erhielt denn auch bei seiner Hydrierung das Amid IVb des Threonins.

Durch diese Überführung ist bewiesen, dass sowohl die Chlorierung der Ester IIIa und IVa der beiden Threonine, als auch die Cyclisation der vier Hydroxamsäuren unter Änderung der Konfiguration am β -C-Atom erfolgt.

Danach kann es nicht mehr überraschen, dass auch die direkte Umsetzung der Ester Va und VIIa mit Hydroxylamin und Alkali entsprechend verlief und zu IX, bzw. X führte. Das gleiche gilt für die beiden aus D-, bzw. L-allo-Threonin²⁴⁾ bereiteten optisch aktiven Chlor-ester, welche die beiden optisch aktiven trans-4-Amino-5-methyl-3-isoxazolidinone ergaben.

Zur Synthese der übrigen in Stellung 5 substituierten Cycloserine [5-Äthyl-(XIII und XIV), 5-n-Propyl- (XIIa und XIVa), 5-Phenyl- (XIIb und XIVb)] benützten wir jeweils als Ausgangsmaterialien die bekannten erythro-threo-Aminosäure-Paare, die β -Hydroxy-norvaline²⁵⁾ (XIa und XIIa), die β -Hydroxy-norleucine²⁶⁾ (XIf und XIIIf)



und die β -Phenylserine (XIk²⁷⁾²⁸⁾ und XIIk²⁹⁾), und setzten die entsprechenden Chlorester (XIIId, XIIi, XIIIn, XIId, XII, XIIn) mit Hydroxylamin und OH[⊖] „direkt“ zu den Endprodukten XIII, XIIa,

²⁴⁾ D. F. Elliott, J. chem. Soc. **1950**, 62.

²⁵⁾ H. W. Buston, J. Churchman & J. Bishop, J. biol. Chemistry **204**, 665 (1953).

²⁶⁾ H. W. Buston & J. Bishop, J. biol. Chemistry **215**, 217 (1955).

²⁷⁾ M. Viscontini & E. Fuchs, Helv. **36**, 1 (1953).

²⁸⁾ F. Ebel & W. Deuschel, Chem. Ber. **89**, 2800 (1956).

²⁹⁾ E. Erlenmeyer, Ber. deutsch. chem. Ges. **25**, 3445 (1892); E. Erlenmeyer & E. Früstück, Liebigs Ann. Chem. **284**, 36 (1894); K. Vogler, Helv. **33**, 2111 (1950).

XIIIb, bzw. XIV, XIVa und XIVb um (vgl. Tab. B). Auch bei diesen Reaktionsfolgen ist der sterische Verlauf der einzelnen Schritte analog.

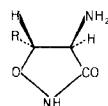
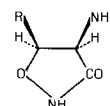
XIII $R = C_2H_5$ XIIIa $R = n-C_3H_7$ XIIIb $R = C_6H_5$ XIV $R = C_2H_5$ XIVa $R = n-C_3H_7$ XIVb $R = C_6H_5$

Tabelle B.

Substituenten an den Typen XI und XII

| XI; XII | R | R ₁ | R ₂ | XI; XII | R | R ₁ | R ₂ |
|---------|---------------------------------|----------------|--------------------------------|---------|---------------------------------|----------------|--------------------------------|
| a | C ₂ H ₅ | OH | OH | h | n-C ₃ H ₇ | OH | NH ₂ |
| b | C ₂ H ₅ | OH | OC ₂ H ₅ | i | n-C ₃ H ₇ | Cl | OC ₂ H ₅ |
| c | C ₂ H ₅ | OH | NH ₂ | j | n-C ₃ H ₇ | Cl | OH |
| d | C ₂ H ₅ | Cl | OC ₂ H ₅ | k | C ₆ H ₅ | OH | OH |
| e | C ₂ H ₅ | Cl | OH | l | C ₆ H ₅ | OH | OC ₂ H ₅ |
| f | n-C ₃ H ₇ | OH | OH | m | C ₆ H ₅ | OH | NH ₂ |
| g | n-C ₃ H ₇ | OH | OC ₂ H ₅ | n | C ₆ H ₅ | Cl | OC ₂ H ₅ |

Tabelle C.

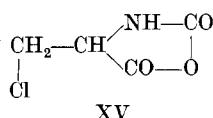
Amide von DL- α -Amino- β -hydroxy-carbonsäuren.

| Ausgangsmaterial | | Amid | Smp. |
|---|------------------------------------|------|---------------------------|
| Ester | 5-subst. 4-Amino-3-isoxazolidinone | | |
| allo-Threonin-methylester (IIIa) | trans-5-Methyl-(IX) | IIIb | 126—128° (Alkohol) |
| Threonin-methylester (IVa) | cis-5-Methyl-(X) | IVb | 115—116° (Acetonitril) |
| erythro- α -Amino- β -hydroxy-valeriansäure-äthylester (XIb) | trans-5-Äthyl-(XIII) | XIc | 88—90° (Alkohol) |
| threo- α -Amino- β -hydroxy-valeriansäure-äthylester (XIIb) | cis-5-Äthyl-(XIV) | XIIe | 101—102° (Alkohol) |
| erythro- α -Amino- β -hydroxy-capron-säure-äthylester (XIg) | trans-5-n-Propyl-(XIIIa) | XIh | 102—104° (Alkohol) |
| threo- α -Amino- β -hydroxy-capronsäure-äthylester (XIIg) | cis-5-n-Propyl-(XIVa) | XIIh | 111—113° (Alkohol) |
| erythro- β -Phenylserin-äthylester (XI l) | trans-5-Phenyl-(XIIIb) | XIm | 112—113° (Acetonitril) |
| threo- β -Phenylserin-äthylester (XII l) | cis-5-Phenyl-(XIVb) | XIIm | 118—120° (Essigester) |

Infolge der zweimaligen Umkehrung der Konfiguration herrschen in den Endprodukten die gleichen sterischen Verhältnisse, wie in den Ausgangsaminosäuren, was in jedem Fall durch Hydrierung zu den entsprechenden Amiden bewiesen wurde (vgl. Tab. C und E).

Die Herstellung der Zwischenprodukte gibt zu folgenden Bemerkungen Anlass: die Chlorierung des Serin-methylester-hydrochlorides mit Phosphorpentachlorid in Acetylchlorid³⁰⁾ befriedigte bei grösseren Ansätzen nicht, da die Ausbeute an Hydrochlorid von IIe schwankte und dabei O-Acetyl-serin-methylester-hydrochlorid als Nebenprodukt in wechselnden Mengen auftrat. Bei Verwendung anderer Lösungsmittel, vor allem chlorierter oder nitrierter Kohlenwasserstoffe, erhielt man dagegen das Hydrochlorid von IIe konstant in hohen Ausbeuten. Diese Lösungsmittel waren auch zur Bereitung der Homologen vorteilhafter, und es ist bemerkenswert, dass im Falle des threo- β -Phenylserin-esters (XII 1) Phosphorpentachlorid versagte. Die Chlorierung von XII 1 zu XIn liess sich dagegen mit Thionylchlorid durchführen.

Die α -Amino- β -chlor-hydroxamsäuren (IId³¹), Vb, VIIIb) erhielt man über die Anhydride (Typus XV,) die ihrerseits aus den entspre-



chenden freien α -Amino- β -chlor-säuren durch Umsetzung mit Phosgen³²⁾ in recht hohen Ausbeuten gewonnen wurden. Die einzelnen Anhydride setzten sich in kaltem Alkohol mit einer wässrig-alkoholischen Lösung von freiem Hydroxylamin leicht zu den Hydroxamsäuren IId, Vb und VIIIb um.

Die O-Tosyl-(III), bzw. O-Mesyl-hydroxamsäuren (VI und VII) sind empfindliche Substanzen, die sich rasch veränderten, weshalb auf ihre Isolierung im allgemeinen verzichtet wurde. Als einzigen Vertreter haben wir die O-Tosyl-serin-hydroxamsäure (IIIi) rein hergestellt. Für die Bereitung der Analoga von III wurden die entsprechenden N-Carbobenzoxy-aminosäuren (Typus IIIf) nach Sheehan³³⁾ mit Dicyclohexyl-carbodiimid und O-Benzyl-hydroxylamin zu den N-Carbobenzoxy-hydroxamsäure-Derivaten (Typus IIg) umgesetzt, die in der

³⁰⁾ E. Fischer & K. Raske, Ber. deutsch. chem. Ges. **40**, 3717 (1907).

³¹⁾ Das Hydrochlorid der Verbindung IIId wurde neuerdings auch auf andere Art hergestellt; vgl. ¹⁹⁾.

³²⁾ Vgl. z. B. A. L. Levy, Nature **165**, 152 (1950).

³³⁾ J. C. Sheehan & G. P. Hess, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1067 (1955); J. C. Sheehan, M. Goodman & G. P. Hess, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1367 (1956); G. Amiard & R. Heymès, Bull. Soc. chim. France **1956**, 1360.

Tabelle D.
Rf-Werte der stereoisomeren Aminosäuren, ihrer Amide und der entsprechenden δ -substituierten Cycloessine.

| Substanz | R = CH ₃ | R = C ₂ H ₅ | R = n-C ₃ H ₇ | R = C ₆ H ₅ | | | | |
|--|---|---|---|---|---|------------------------------------|--|--|
| R—CHOH—CH ₂ —NH ₂ | erythro- 0,41 ³⁴⁾ IA absteigend 0,13 ³⁵⁾ II B aufsteigend | threo- 0,54 ³⁴⁾ IA absteigend 0,18 ³⁵⁾ II B aufsteigend | erythro- 0,49 IA absteigend 0,56 II A aufsteigend | threo- 0,59 IA absteigend 0,67 II A aufsteigend | erythro- 0,61 IA absteigend 0,71 II A aufsteigend | threo- 0,71 II B aufsteigend | erythro- 0,25 ³⁵⁾ II A absteigend | threo- 0,425 ³⁵⁾ II B aufsteigend |
| R—CHOH—CH ₂ —NH ₂ —CONH ₂ | 0,43 II B aufsteigend ³⁶⁾ | 0,57 II A aufsteigend | 0,43 II A aufsteigend | 0,53 II A aufsteigend | 0,59 II A aufsteigend | 0,65 II A aufsteigend | 0,65 II A absteigend | 0,79 II A absteigend |
| R—CH—CH—NH ₂ | trans- 0,27 III C absteigend | cis- 0,22 III C absteigend | trans- 0,48 III A aufsteigend | cis- 0,44 III A aufsteigend | trans- 0,47 III C aufsteigend | cis- 0,41 III C aufsteigend | trans- 0,33 II B aufsteigend | cis- 0,28 II B aufsteigend |

Laufmittel: I Cyclohexylamin-Wasser-n-Butanol-Methyläthylketon 2:5:10:10³⁴⁾.
 II n-Butanol-Wasser-Aceton-NH₄OH konz. 8:6:1:1³⁵⁾.
 III i-Propanol-NH₄OH konz.-Wasser 80:2:18³⁵⁾.

Papiere: A: Whatman Nr. 1. B: Whatman Nr. 4. C: Schleicher-Schüll 2043 b.
 Nachweis: Ninhydrin.

³⁴⁾ T. L. Hardy & D. O. Holland, Chemistry and Ind. **1954**, 517.

³⁵⁾ K. N. F. Shaw & S. W. Fox, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3421 (1953).

³⁵⁾ Whatman Nr. 1 eignet sich weniger.

³¹⁾ P. Decker & W. Riffart, Chemiker-Ztg. **74**, 261 (1950).

Folge mit den entsprechenden Sulfosäurechloriden in Pyridin Verbindungen vom Typus III lieferten. Durch Hydrierung mit Pd-Katalysator in Anwesenheit von HBr wurden dann die Hydroxamsäuren III, VI und VII in Lösung erhalten.

Die einzelnen Produkte wurden jeweils papierchromatographisch auf Einheitlichkeit geprüft. Dabei zeigten die erythro-Formen der Aminosäuren und ihrer Amide durchwegs kleinere Rf-Werte als ihre Stereoisomeren. Bei den am C-Atom 5 substituierten Cycloserinen hatten die cis-Isomeren die kleineren Rf-Werte (vgl. Tab. D).

Das synthetische D-Cycloserin zeigt gegen Bakterien selbstverständlich die gleiche Wirkung wie das Naturprodukt. Es ist interessant, dass die Wirksamkeit des Racemates gegen einzelne Mikroorganismen (z. B. *Pneumococcus* Typus I) höher ist, als diejenige der optischen Antipoden; bei anderen Bakterien dagegen ist die Wirkung angenähert additiv (z. B. *Salmonella enteritidis* Gärtn.). Unter den 5-substituierten Produkten sind die trans-Verbindungen etwas wirksamer als die cis-Isomeren, wobei die Vergrößerung der Substituenten mit einer Abnahme der Aktivität verbunden ist.

Tabelle E.
Analysen der Amide.

| Bruttoformel | Ber. C | H | N | Gef. C | H | N |
|-------------------------------|--------|------|--------|-------------|------|--------|
| $C_4H_{10}O_2N_2$ (118,16) | 40,66 | 8,53 | 23,71% | III b 40,59 | 8,22 | 23,58% |
| | | | | IV b 40,88 | 8,68 | 23,65% |
| $C_5H_{12}O_2N_2$ (132,16) | 45,44 | 9,15 | 21,20% | XI c 45,33 | 9,15 | 21,01% |
| | | | | XIIc 45,28 | 8,91 | 20,71% |
| $C_6H_{14}O_2N_2$ (146,19) | 49,29 | 9,65 | 19,17% | XI h 49,36 | 9,47 | 19,60% |
| | | | | XIIh 49,52 | 9,29 | 19,25% |
| $C_9H_{12}O_2N_2$ (180,20) | 59,88 | 6,71 | 15,55% | XIIm 60,15 | 6,58 | 15,76% |
| | | | | XIIIm 59,89 | 6,53 | 15,52% |

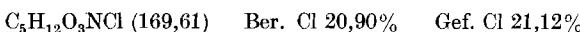
Experimenteller Teil^{38).}

I. Derivate von α -Amino- β -hydroxy-carbonsäuren.

A. α -Amino- β -hydroxy-carbonsäureester.

D- und L-allo-Threonin-methylester-HCl (IIIa·HCl).

a) 21,4 g D-allo-Threonin²⁴⁾ wurden in 200 cm³ Methanol 8 Std. unter Einleitung von HCl am Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand aus Methanol-Essigester umkristallisiert; 27,5 g, Smp. 117—118°, $[\alpha]_D = -22^\circ$ (c = 0,9 in Wasser).



b) Das analog hergestellte, analysenreine (Gef. Cl 21,18%) L-Isomere zeigte eine spez. Drehung $[\alpha]_D = +23^\circ$ (c = 0,9 in Wasser).

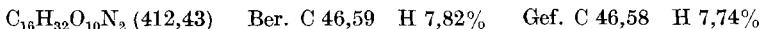
³⁸⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert.

DL-erythro- und DL-threo- α -Amino- β -hydroxy-valeriansäure-äthylester-HCl (XIb-HCl und XIIb-HCl).

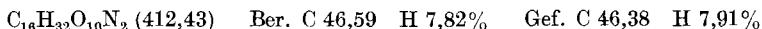
a) 70 g DL-erythro- α -Amino- β -hydroxy-valeriansäure²⁵⁾ (XIa) wurden 2 Std. in 400 cm³ abs. Alkohol unter Einleiten von HCl gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum und Wiederholung der Operationen erhielt man 90 g (87%) kristallinen Rückstand. Umkristallisiert aus Alkohol-Essigester; Smp. 140—141°.

| | | | |
|---|----------------|----------|------------|
| C ₇ H ₁₆ O ₃ NCl | Ber. C 42,53 | H 8,16 | Cl 17,94% |
| (197,66) | Gef. , , 42,16 | , , 7,84 | , , 17,88% |

Zur weiteren Charakterisierung von XIb wurde ein neutrales Oxalat hergestellt: 4,05 g rohes Ester-HCl, gelöst in 20 cm³ abs. Alkohol, wurden bei 0° mit einer 6-proz. Lösung von Na-Äthylat titriert (Phenolphthalein). Durch Zusatz von 70 cm³ abs. Äther wurde das NaCl ausgefällt, filtriert, dann wurde bis auf 20 cm³ eingeengt und mit der Lösung von 1,3 g Oxalsäure in 20 cm³ abs. Alkohol versetzt. Das Oxalat schmolz bei 148—150°.



b) 16 g DL-threo- α -Amino- β -hydroxy-valeriansäure²⁵⁾ (XIIa) wurden durch Kochen in 90 cm³ Alkohol mit HCl-Gas verestert und eingedampft. Selbst nach der vierten Wiederholung der Operationen kristallisierte das rohe Ester-HCl (22 g) noch nicht; das Produkt enthielt immer noch freie Säure (Papierchromatogramm, Tab. D). Zur Reinigung wurde der Ester als Oxalat gefällt und das Derivat aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 158—159°.



Aus 4,1 g des Oxalates wurden nach 30 Min. Kochen mit Alkohol im HCl-Strom, Einengen der Lösung, Fällen durch Zusatz von abs. Äther 3,5 g öliges Hydrochlorid von XIIb erhalten. Zur Analyse wurde aus Alkohol-Äther umgefällt und das erhaltene Öl 15 Std. bei 40° im Hochvakuum getrocknet.

| | | | |
|---|----------------|----------|------------|
| C ₇ H ₁₆ O ₃ NCl | Ber. C 42,53 | H 8,16 | Cl 17,94% |
| (197,66) | Gef. , , 42,45 | , , 8,37 | , , 17,46% |

DL-erythro- und DL-threo- α -Amino- β -hydroxy-capronsäure-äthylester-HCl (XIg-HCl und XIIg-HCl).

a) 83 g DL-erythro- α -Amino- β -hydroxy-capronsäure²⁶⁾ (XIIf) wurden durch viermaliges Kochen und Eindampfen mit je 500 cm³ abs. Alkohol im HCl-Strom verestert. Das kristalline Produkt (104 g, 93%) wurde aus Alkohol-Essigester umkristallisiert; Smp. 122—124°.

| | | | |
|---|----------------|----------|------------|
| C ₈ H ₁₈ O ₃ NCl | Ber. C 45,38 | H 8,54 | Cl 16,76% |
| (211,69) | Gef. , , 45,70 | , , 8,38 | , , 16,66% |

b) 15 g der threo-Säure XIIf²⁶⁾ wurden viermal der Veresterung mit HCl-Gas in siedendem Alkohol unterworfen. Das rohe, ölige Hydrochlorid von XIIg wurde zu XIIg-HCl weiterverarbeitet.

Zur Charakterisierung wurde das Oxalat von XIIg bereitet. Aus Alkohol-Essigester umkristallisiert schmolz das Derivat bei 158—160°.

| | | | |
|--|----------------|----------|-----------|
| C ₁₈ H ₃₆ O ₁₀ N ₂ | Ber. C 49,07 | H 8,23 | N 6,36% |
| (440,48) | Gef. , , 49,28 | , , 7,97 | , , 6,68% |

B. α -Amino- β -hydroxy-carbonsäureamide.

1. Aus DL-erythro- und DL-threo- α -Amino- β -hydroxy-carbonsäureestern.

Die zum Vergleich benötigten Amide wurden aus den Estern IIIa, IVa, XIb, XIIb, XIg, XIIg, XIIl und XIIl nach dem von R. W. Chambers & F. H. Carpenter³⁹⁾ angegebenen Verfahren hergestellt (vgl. Tab. E).

³⁹⁾ J. Amer. chem. Soc. **77**, 1522 (1955).

2. Aus DL-trans- und DL-cis-5-substituierten 4-Amino-3-isoxazolidinonen.

DL-allo-Threonin-amid (IIIb) durch Hydrierung von DL-trans-5-Methyl-4-amino-3-isoxazolidinon (IX).

a) 11,69 g DL-trans-5-Methyl-4-amino-3-isoxazolidinon wurden in 150 cm³ Feinsprit suspendiert und mit 0,5 g Platinoxyd hydriert. In 5 Std. wurden 2,5 l H₂ aufgenommen; die Substanz ging dabei in Lösung. Nach Filtrieren wurde die Lösung im Vakuum eingedampft, der feste Rückstand mit Äther verrieben und abgenutscht. Die rohen 11 g IIIb ergaben, aus Alkohol umkristallisiert, 7,2 g reines DL-allo-Threonin-amid, Smp. 126—128° (vgl. Tab. E).

b) Die Hydrierung der übrigen 5-substituierten Cycloserine (X, XIII, XIV, XIIIa, XIVa, XIIIb und XIVb) zu den entsprechenden Amiden⁴⁰⁾ wurde analog durchgeführt.

C. α -Amino- β -chlor-carbonsäureester.

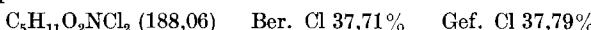
DL- und D- α -Amino- β -chlor-propionsäure-methylester-HCl (IIe-HCl)³⁰⁾.

a) In eine mit Eis gekühlte Suspension von 30 g PCl₅ in 120 cm³ trockenem CHCl₃ wurden unter Rühren 20 g DL-Serin-methylester-HCl portionenweise so eingetragen, dass die Temperatur unter 10° blieb. Die entstandene klare Lösung wurde bis zum Aufhören der Gasentwicklung bei 0° gerührt und über Nacht in der Kälte stehengelassen. Nach dem Abnutschen des Kristallisates wurde mit ca. 50 cm³ eiskaltem CHCl₃ gewaschen; 19,3 g Hydrochlorid von DL-IIe, Smp. 134—136°.

b) 270 g PCl₅ wurden unter Feuchtigkeitsausschluss in 330 cm³ 2-Nitropropan suspendiert, gekühlt (0°), gerührt und portionenweise mit 180 g D-Serin-methylester-HCl so versetzt, dass die Temperatur unter 10° blieb. Kurz nach Entstehen einer klaren Lösung begannen sich Kristalle abzuscheiden. Nach 6ständigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde noch weitere 18 Std. gekühlt, filtriert und mit 500 cm³ Methylenchlorid gewaschen. Das Rohprodukt (Smp. 150°) wurde aus 160 cm³ Methanol umkristallisiert; 180 g D-Verbindung (Smp. 156°).

DL-, D- und L-threo- und DL-erythro- α -Amino- β -chlor-buttersäure-methylester-HCl (Va-HCl und VIIIa-HCl).

a) In die Suspension von 427 g PCl₅ in 1,7 l Methylenchlorid wurden unter Röhren 327 g DL-allo-Threonin-methylester-HCl (IIIa-HCl) innert einer Std. so eingetragen, dass die Temperatur unter 20° blieb. Nach beendeter Zugabe schieden sich aus der klaren Lösung Kristalle ab. Nach 3ständigem Rühren bei Zimmertemperatur und Stehenlassen über Nacht bei -10° wurde abgenutscht, mit viel Äther und tiefesiedendem Petroläther gewaschen. 269 g (74%) DL-threo- α -Amino- β -chlor-buttersäure-methylester-HCl²²⁾ (Va-HCl); Smp. 159—161°.



b) 28,75 g D-allo-Threonin-methylester-HCl (IIIa-HCl) wurden in 145 cm³ Methylenchlorid auf 0° gekühlt und portionenweise unter Kühlung und Röhren mit 36,9 g PCl₅ so versetzt, dass die Temperatur nicht über 7° stieg (30 Min.). Man rührte noch 2 Std. bei 20°, liess über Nacht bei -10° stehen, gab 100 cm³ abs. Essigester dazu und kühlte noch 2 Std. auf -15°. Der mit Essigester und Petroläther gewaschene Niederschlag (26,7 g) wurde aus Methanol-Essigester umkristallisiert: 18 g (57%); $[\alpha]_D = +22^\circ$ (c = 0,9 in Wasser), Smp. 119—120° (D-Va-HCl).

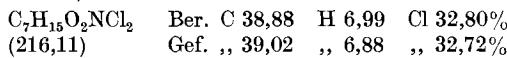
c) Analog erhielt man aus 21,2 g L-allo-Threonin-methylester-HCl 19,4 g rohes L-Va-HCl und umkristallisiert 14,6 g (62%); $[\alpha]_D = -22^\circ$ (c = 0,8 in Wasser), Smp. 118—119°.

d) Der Vorschrift a) entsprechend erhielt man aus 107 g DL-Threonin-methylester-HCl (IVa-HCl) 100 g (84%) DL-erythro- α -Amino- β -chlor-buttersäure-methylester-HCl²²⁾ (VIIIa-HCl); Smp. 169—172°.

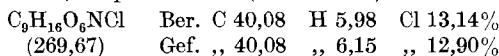
⁴⁰⁾ Rf-Werte vgl. Tab. D.

**DL-threo- und DL-erythro- α -Amino- β -chlor-valeriansäure-äthylester-HCl
(XIIId-HCl und XIId-HCl).**

a) 99 g des Hydrochlorides von XIb wurden bei 0° mit 110 g PCl₅ in 250 cm³ abs. CHCl₃ umgesetzt. Nach 1 Std. Röhren wurde die Temperatur auf 15° erhöht und eine weitere Std. gerührt. Nach Zusatz von 600 cm³ abs. Äther kristallisierten 97 g (90%) threo-Chlor-ester-HCl (XIIId-HCl). Nach einer Umkristallisation aus Alkohol, Smp. 140—141°.

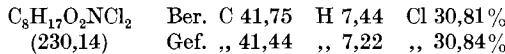


b) 16 g rohes Hydrochlorid von XIIb wurden auf gleiche Art chloriert wie XIb-HCl. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand (17 g) mit 150 cm³ 30-proz. alkohol. Salzsäure 15 Min. gekocht. Der rohe Eindampfrückstand wurde zu XIV verarbeitet. Da es nicht gelang, das Hydrochlorid kristallin zu erhalten, wurde zur Charakterisierung des DL-erythro- α -Amino- β -chlor-valeriansäure-äthylesters (XIId) ein Oxalat bereitet; Smp. 122—123° (aus Alkohol).



DL-threo- und DL-erythro- α -Amino- β -chlor-capronsäure-äthylester-HCl (XIIIi-HCl und XIHi-HCl).

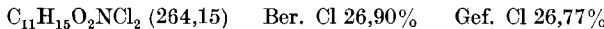
a) Die Chlorierung von 104 g Hydrochlorid des erythro-Esters XIg ergab 105 g (92%) DL-threo-Chlor-ester-HCl (XIIIi-HCl), das aus Alkohol-Äther umkristallisiert bei 135—137° schmolz.



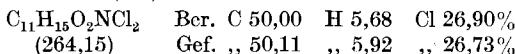
b) 15 g rohes Hydrochlorid des threo-Esters XIIg ergaben 15 g rohes erythro-Chlor-ester-HCl (XIIi-HCl) (dickes Öl), das ohne weitere Reinigung zu XIVa verarbeitet wurde.

DL-threo- und DL-erythro- α -Amino- β -chlor- β -phenyl-propionsäure-äthylester-HCl (XIIIn-HCl und XIn-HCl).

a) 179 g Hydrochlorid von XI l⁴¹) wurden in 1,7 l Methylenechlorid mit 276 g PCl₅ umgesetzt⁴²⁾. Nach beendetem Eintragen wurde im Vakuum in der Kälte zur Hälfte eingedampft, 24 Std. gekühlt und genutscht: 73 g (21%)⁴³⁾ threo-Chlor-ester-HCl (XIIIn-HCl), Smp. 170—172°. Zur Analyse wurde aus Acetonitril-Äther umkristallisiert.



b) 75 g DL-threo- β -Phenylserin-äthylester-HCl⁴²⁾ (XII l-HCl) wurden in 450 cm³ Chloroform suspendiert und mit 30 cm³ Thionylchlorid unter Rückfluss gekocht. Nach lebhafter Reaktion entstand eine klare Lösung, aus welcher sich bald das Chlorierungsprodukt ausschied. Nach 2ständigem Kochen wurde über Nacht gekühlt, filtriert, mit Chloroform, Äther und Petroläther gewaschen: 57 g (70%). Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 176—177°. Zur Reinigung kleinerer Mengen von DL-erythro- α -Amino- β -chlor- β -phenyl-propionsäure-äthylester-HCl (XIn-HCl) eignet sich auch die Sublimation im Hochvakuum (90%).



⁴¹⁾ Das DL-erythro- β -Phenylserin-äthylester-HCl (XII l-HCl) wurde nach ²⁷⁾ hergestellt (vgl. auch ²⁸⁾); Ausbeute 70%, Smp. 176—179°.

⁴²⁾ Dieser grosse Überschuss an PCl₅ (175%) war nötig, um eine klare Lösung zu erzielen; mit molaren Mengen konnte überhaupt keine Chlorierung erreicht werden.

⁴³⁾ Aus der Mutterlauge liess sich eine Substanz vom Smp. 120—123° abtrennen. Die Analyse passte annähernd auf (C₁₁H₁₄O₂NCl + HCl + POCl₃), ber. P 7,44 Cl 42,60%; gef. P 7,64 Cl 44,04%. Beim Erwärmen mit Wasser oder Alkohol entstand daraus in schlechter Ausbeute XII n-HCl. Die Konstitution des Produktes wurde nicht weiter aufgeklärt.

II. Hydroxamsäuren.

A. DL-, D- und L- α -Trifluoracetylamino- β -chlor-propionhydroxamsäure (IIc).

DL-, D- und L- α -Trifluoracetylamino- β -chlor-propionsäure (IIa).

a) In kleinen Anteilen wurden unter Schütteln 10 g DL- α -Amino- β -chlor-propionsäure³⁰⁾ in 24 g mit Eis gekühltes Trifluoracetanhydrid eingetragen, wobei fast alles in Lösung ging. Dann wurde 10 Min. auf 60° erwärmt und die flüchtigen Anteile im Vakuum entfernt. Nach Lösen in Äther wurde von wenig Ungleistem filtriert, dann eingedampft. Der Rückstand (14 g; 79%) wurde aus Benzol-Petroläther umkristallisiert; Smp. 68–70°.

$C_5H_5O_3NF_3Cl$ (219,56) Ber. C 27,35 H 2,29% Gef. C 27,73 H 2,40%

b) Die D- bzw. L- α -Trifluoracetylamino- β -chlor-propionsäure wurde analog bereitet. Die optisch aktiven Verbindungen kristallisierten nicht.

DL-, D- und L- α -Trifluoracetylamino- β -chlor-propionsäurechlorid (IIb).

a) 12,4 g DL-IIa wurden in 120 cm³ Äther in der Kälte mit 12,5 g PCl_5 versetzt und 2 Std. bei 20° geschüttelt. Nach Filtration und Eindampfen verblieb ein bei 0° kristalliner Rückstand (11 g; 82%), der bei Zimmertemperatur wieder schmolz. Das Säurechlorid IIb wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet. Es wurden daraus zwei Derivate, das Anilid und durch Umsatz mit O-Benzyl-hydroxylamin das Benzyloxyamid hergestellt.

Das DL- α -Trifluoracetylamino- β -chlor-propionsäure-anilid wurde aus Methanol-Wasser umkristallisiert; Smp. 162–163°.

$C_{11}H_{10}O_3N_2F_3Cl$ Ber. C 44,83 H 3,42 N 9,51%
(294,66) Gef. „, 45,11 „, 3,66 „, 9,62%

Das DL- α -Trifluoracetylamino- β -chlor-propionsäure-benzyloxyamid wurde aus Methanol-Wasser umkristallisiert; Smp. 134–135°.

$C_{12}H_{12}O_3N_2F_3Cl$ Ber. C 44,39 H 3,73 N 8,63%
(324,69) Gef. „, 44,50 „, 4,09 „, 8,88%

b) Auch die beiden Antipoden D-IIa und L-IIa wurden in die entsprechenden Säurechloride (IIb) übergeführt. Die Präparate fielen als Öle an.

DL-, D- und L- α -Trifluoracetylamino- β -chlor-propionhydroxamsäure (IIc).

a) 11,7 g rohes DL- α -Trifluoracetylamino- β -chlor-propionsäurechlorid (IIb) löste man in 150 cm³ trockenem Äther und kühlte auf 0°. Nun liess man unter Röhren eine Lösung von 3 g Hydroxylamin in 50 cm³ abs. Dioxan langsam zutropfen und nutzte nach 30 Min. das Hydroxylamin-HCl ab. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und mit 100 cm³ Wasser durchgeschüttelt, dann filtriert und das Filtrat mit überschüssiger Kupfer(II)-acetat-Lösung versetzt, wobei sich das Kupfersalz der Hydroxamsäure IIc abschied. Nach Zentrifugieren wurde das Salz in 200 cm³ Äthanol gelöst und dann Schwefelwasserstoff eingeleitet, filtriert und die Lösung bei 40° im Vakuum eingedampft. Es hinterblieb ein dickflüssiger, fast farbloser Sirup, 6,0 g (57%), der eine stark positive Reaktion mit Ferrichlorid zeigte.

Die Verbindung wurde ohne Reinigung zu Ib bzw. I weiter verarbeitet.

b) Die optisch aktiven Formen von IIc wurden ähnlich hergestellt.

B. DL- und D- α -Amino- β -chlor-propionhydroxamsäure (IId).

**DL- und D-4-Chlormethyl-2,5-dioxo-oxazolidin
(DL- und D-N-Carboxyanhydrid XV).**

a) 50 g DL- α -Amino- β -chlor-propionsäure³⁰⁾ wurden in 500 cm³ gereinigtem, trockenem Dioxan suspendiert. Bei 35° leitete man unter Röhren bis zur klaren Lösung Phosgen ein. Während weiterer 30 Min. wurde noch ein schwacher Phosgen-Strom zugeführt, dann

im Vakuum ($40-45^\circ$) eingedampft, der kristalline Rückstand in 250 cm^3 Essigester gelöst, mit 2,5 g Aktivkohle entfärbt, im Vakuum auf 150 cm^3 eingeengt und mit 150 cm^3 Petroläther ($80-120^\circ$) versetzt. Nach Stehenlassen bei 0° wurde das DL-N-Carboxyanhydrid XV abgenutscht und mit 60 cm^3 Petroläther ($40-60^\circ$) gewaschen: 55 g (90%), Smp. $136-137^\circ$.

| | | | |
|--|----------------|----------|------------|
| $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_3\text{NCl}$ | Ber. C 32,10 | H 2,69 | Cl 23,71% |
| (149,54) | Gef. , , 32,34 | , , 2,72 | , , 23,77% |

b) Aus 15 g D- α -Amino- β -chlor-propionsäure, $[\alpha]_D = +15,6^\circ$ ($c = 7$ in Wasser)³⁰ wurden nach analoger Behandlung mit Phosgen 12 g (66%) umkristallisierte D-Verbindung erhalten; Smp. $120-122^\circ$, $[\alpha]_D = +29^\circ$ ($c = 2$ in Essigester).

| | | | |
|--|----------------|----------|------------|
| $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_3\text{NCl}$ | Ber. C 32,10 | H 2,69 | Cl 23,71% |
| (149,54) | Gef. , , 32,35 | , , 3,04 | , , 23,69% |

DL- und D- α -Amino- β -chlor-propionhydroxamsäure (II d).

a) Zu einer Suspension von 60 g DL-N-Carboxyanhydrid XV in 400 cm^3 Äthanol goss man unter Röhren bei 5° auf einmal eine auf 5° gekühlte Lösung aus 55,6 g Hydroxylamin-HCl, 200 cm^3 Wasser, 80 g Triäthylamin und 200 cm^3 Äthanol. Dabei trat ziemlich starke CO_2 -Entwicklung ein, und aus der klaren Lösung kristallisierte nach Stehen bei 0° das Reaktionsprodukt aus. Ausbeute nach Waschen mit Äthanol und Trocknen bei 20° : 51 g reine DL- α -Amino- β -chlor-propionhydroxamsäure (II d) (91%), Smp. $106-107^\circ$ (Zers.). Positive Reaktion mit Ferrichlorid.

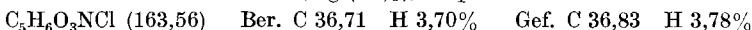
| | | | |
|---|----------------|----------|------------|
| $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$ | Ber. C 26,00 | H 5,09 | Cl 25,59% |
| (138,56) | Gef. , , 26,20 | , , 5,15 | , , 25,09% |

b) Eine Suspension von 19 g D-N-Carboxyanhydrid XV in 63 cm^3 Äthanol wurde analog der DL-Verbindung umgesetzt. Aus der klaren Lösung kristallisierten nach Stehen bei 0° 8,7 g reine D- α -Amino- β -chlor-propionhydroxamsäure (49%), Smp. $89-91^\circ$ (Zers.), $[\alpha]_D = -22,8^\circ$ ($c = 1$ in 1-n. HCl). Die Verbindung wurde nicht analysiert. Positive Reaktion mit Ferrichlorid.

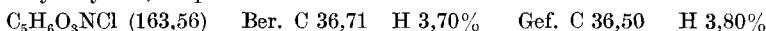
C. DL-erythro- und DL-threo- α -Amino- β -chlor-butyrylhydroxamsäure (VIIIb und Vb).

DL-N-Carboxyanhydrid aus DL-erythro- und DL-threo- α -Amino- β -chlorbuttersäure (VIII und V).

a) 40 g der Säure VIII (Smp. 180°)⁴⁴ wurden in Dioxan bei $35-50^\circ$ mit Phosgen umgesetzt. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde das Reaktionsprodukt aus Essigester-Petroläther umkristallisiert: 45,5 g (95%), Smp. $85-86^\circ$.



b) 21,3 g DL-threo- α -Amino- β -chlor-buttersäure (V) (Smp. 155°)⁴⁵ ergaben nach Behandlung mit Phosgen 24,5 g (96%) aus Essigester-Petroläther umkristallisiertes N-Carboxyanhydrid; Smp. $108-109^\circ$.



DL-erythro- und DL-threo- α -Amino- β -chlor-butyrylhydroxamsäure (VIIIb und Vb).

a) Eine Suspension von 40 g N-Carboxyanhydrid (aus VIII mit Phosgen erhalten) wurde, wie bei der Überführung von XV in II d angegeben, mit Hydroxylamin umgesetzt.

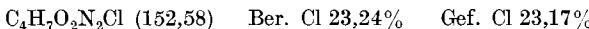
⁴⁴) Hergestellt aus dem von Kinoshita & Umezawa²²) beschriebenen Hydrochlorid von VIII, Smp. $196-197^\circ$ (Zers.), durch Neutralisation mit Diäthylamin in Wasser-Äthanol.

⁴⁵) Hergestellt aus dem Hydrochlorid von V²²), Smp. 189° (Zers.), durch Neutralisation mit Diäthylamin in Wasser-Äthanol.

Nach Stehen bei 0° erhielt man 32,8 g reine DL-erythro- α -Amino- β -chlor-butyrhydroxamsäure (VIIIb) (88%), Smp. 129—130° (Zers.).



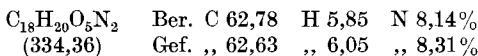
b) Analog isolierte man ausgehend von 26,5 g N-Carboxyanhydrid (erhalten aus V mit Phosgen) 18,5 g reine DL-threo- α -Amino- β -chlor-butyrhydroxamsäure (Vb) (75%), Smp. 132—133° (Zers.).



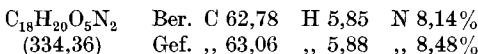
D. DL-, D- und L- α -Amino- β -tosyloxy-propionhydroxamsäure (IIi).

DL-, D- und L- α -Carbobenzoxyamino- β -hydroxy-propionsäure-benzylxyamid (IIg).

a) 71 g DL-N-Carbobenzoxy-serin (IIf)⁴⁶⁾ wurden zusammen mit 36,3 g O-Benzyl-hydroxylamin⁴⁷⁾ in 1 l Tetrahydro-furan gelöst. Unter gutem Rühren und Eiswasser-kühlung liess man 62,5 g Dicyclohexyl-carbodiimid³³⁾ in 50 cm³ Tetrahydro-furan innert 40 Min. zutropfen. Nach 3stündigem Röhren bei Raumtemperatur wurde der Dicyclohexyl-harnstoff abgenutscht (63,5 g; 93%), mit 200 cm³ Tetrahydro-furan nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde zweimal mit je 250 cm³ Äther gründlich gewaschen. Ausbeute: 95 g DL-IIg (93%), Smp. 112—114°. Das Rohprodukt, das noch geringe Mengen Dicyclohexyl-harnstoff enthielt, ist zum Weiterarbeiten rein genug. Zur Analyse wurde eine Probe aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 113—114°.



b) Ausgehend von 35,8 g D-N-Carbobenzoxy-serin (IIf)⁴⁶⁾ erhielt man 47 g D- α -Carbobenzoxyamino- β -hydroxy-propionsäure-benzylxyamid (IIg) (93%), Smp. 127—128°. Zur Analyse wurde aus Toluol umkristallisiert, Smp. 128—129°, $[\alpha]_D = +25,8^\circ$ (c = 1 in Methanol).



Die L-Verbindung IIg wurde analog hergestellt.

DL-, D- und L- α -Carbobenzoxyamino- β -tosyloxy-propionsäure-benzylxyamid (IIh).

a) 95 g DL- α -Carbobenzoxyamino- β -hydroxy-propionsäure-benzylxyamid (IIg) wurden in 400 cm³ abs. Pyridin gelöst⁴⁸⁾, auf 0° abgekühlt und 54 g fein gepulvertes p-Toluolsulfochlorid in 4—5 Portionen unter starkem Umschwenken eingetragen, wobei die Temperatur 10° nicht überstieg. Nach Stehenlassen über Nacht bei 0° wurde die Reaktionslösung in eine Mischung von 300 cm³ konz. Schwefelsäure und ca. 4 kg Eis gegossen, mit Methylenechlorid extrahiert, mit 3-n. Schwefelsäure, Wasser, ges. Natriumhydrogen-carbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der zähe, rotbraune Rückstand wurde in 500 cm³ abs. Alkohol gelöst und mit tiefstiedendem Petroläther bis zur Trübung versetzt. Nach Stehen über Nacht bei 0° wurde abgenutscht, mit wenig abs. Alkohol und viel Petroläther ausgewaschen. Ausbeute:

⁴⁶⁾ J. A. Moore, J. R. Dice, E. D. Nicolaides, R. D. Westland & E. L. Wittle, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2884 (1954); vgl. auch E. Baer & J. Maurukas, J. biol. Chemistry **212**, 25 (1955).

⁴⁷⁾ A. Janny, Ber. deutsch. chem. Ges. **16**, 170 (1883); R. Behrend & K. Leuchs, Liebigs Ann. Chem. **257**, 203 (1890); vgl. P. Truitt, L. M. Long & M. Mattison, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2829 (1948); W. Theilacker & K. Ebke, Angew. Chem. **68**, 303 (1956).

⁴⁸⁾ Die Lösung war von geringen Mengen Dicyclohexyl-harnstoff schwach getrübt.

100 g (71%), Smp. 105—107°. Zur Analyse wurde eine Probe aus Alkohol-Petroläther umkristallisiert. Smp. 107°.

| | | | | |
|-----------------------|---------------|---------|---------|----------|
| $C_{25}H_{26}O_7N_2S$ | Ber. C 60,25 | H 5,22 | N 5,62 | S 6,43% |
| (498,53) | Gef. „, 60,45 | „, 5,70 | „, 5,94 | „, 6,26% |

b) Aus 45 g D- α -Carbobenzoxyamino- β -hydroxy-propionsäure-benzylxyamid (D-IIg) wurden analog 52 g Reaktionsprodukt (Smp. 102—104°) erhalten (80%). Zur Analyse wurde aus Alkohol-Petroläther umkristallisiert, Smp. 104°, $[\alpha]_D = +10,2^\circ$ (c = 1 in Feinsprit).

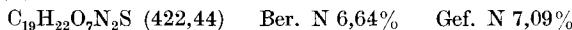
| | | | | |
|-----------------------|---------------|---------|---------|----------|
| $C_{25}H_{26}O_7N_2S$ | Ber. C 60,25 | H 5,22 | N 5,62 | S 6,43% |
| (498,53) | Gef. „, 60,53 | „, 5,36 | „, 5,89 | „, 6,32% |

c) Die Umsetzung von 22 g L- α -Carbobenzoxyamino- β -hydroxy-propionsäure-benzylxyamid in 120 cm³ abs. Pyridin mit 12,5 g p-Toluolsulfochlorid ergab 24 g L- α -Carbobenzoxyamino- β -tosyloxy-propionsäure-benzylxyamid (L-IIh) (73%), Smp. 102—104°. Zur Analyse wurde aus wenig CCl₄ umkristallisiert. Smp. 104°, $[\alpha]_D = -10,2^\circ$ (c = 1 in Feinsprit).

| | | | | |
|-----------------------|---------------|---------|---------|----------|
| $C_{25}H_{26}O_7N_2S$ | Ber. C 60,25 | H 5,22 | N 5,62 | S 6,43% |
| (498,53) | Gef. „, 60,43 | „, 5,49 | „, 6,16 | „, 6,00% |

D_L- α -Carbobenzoxyamino- β -mesyloxy-propionsäure-benzylxyamid.

41 g D_L- α -Carbobenzoxyamino- β -hydroxy-propionsäure-benzylxyamid (IIg) wurden in 120 cm³ abs. Pyridin gelöst und unter Eiskühlung langsam mit 9 cm³ Methansulfosäurechlorid versetzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte analog zum Tosyloxy-Derivat. Das Rohprodukt wurde aus 500 cm³ Essigester umkristallisiert, Smp. 107—109°. Ausbeute: 47 g (91%).



D_L- α -Amino- β -tosyloxy-propionhydroxamsäure (IIIi).

50 g D_L- α -Carbobenzoxyamino- β -tosyloxy-propionsäure-benzylxyamid (IIh) wurden in 2,5 l Feinsprit suspendiert und nach Zugabe von 1,5 g Pd-Schwarz hydriert. In 24 Std. wurden 5 l H₂ aufgenommen, wonach das Material gelöst war. Man filtrierte vom Katalysator ab und dampfte das Filtrat im Vakuum bis auf ca. 300 cm³ ein. Nach 24 Std. bei 0° wurde abgenutscht und mit Alkohol und Äther gewaschen; Ausbeute: 6 g (16,5%). Eine weitere Reinigung war nicht möglich, da sich IIi bei den Kristallisierungsversuchen zersetzte⁴³⁾, Smp. 108—111° (tiefrote Schmelze).

| | | | |
|-----------------------|---------------|---------|----------|
| $C_{10}H_{14}O_5N_2S$ | Ber. C 43,80 | H 5,12 | N 10,22% |
| (274,29) | Gef. „, 43,87 | „, 5,08 | „, 9,85% |

E. D_L-erythro- und D_L-threo- α -Amino- β -mesyloxy-butyryhydroxamsäure (VI und VII).

D_L-erythro- und D_L-threo- α -Carbobenzoxyamino- β -hydroxybuttersäure-benzylxyamid.

a) 49 g D_L-allo-Threonin wurden nach der von Moore und Mitarb.⁴⁴⁾ für die Herstellung von D_L-N-Carbobenzoxy-serin angegebenen Methode carbobenzyliert. Der Essigester-Extrakt wurde aus 300 cm³ Äther umkristallisiert. Nach Waschen der Kristalle mit Äther und Petroläther erhielt man 76 g (77%); Smp. 122—124°. Zur Analyse wurde

⁴³⁾ Wegen der Zersetzung der O-Tosyl-, bzw. O-Mesyl-hydroxamsäuren aus Serin, allo-Threonin und Threonin (Verbindungen D_L-, D- und L-IIi, D_L-VI und D_L-VII) erwies es sich als vorteilhaft, auf ihre Isolierung zu verzichten. Vielmehr wurden sie in der nach der Hydrierung erhaltenen Lösung direkt cyclisiert. Der besseren Übersicht halber werden die entsprechenden Versuche bei der Herstellung der Verbindungen D_L-, D- und L-I, D_L-IX und D_L-X beschrieben.

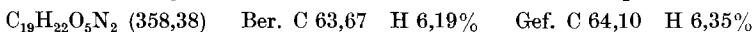
aus wenig CCl_4 umkristallisiert; Smp. 124°. Es liegt das **DL-N-Carbobenzoxy-allo-threonin** vor.

| | | | |
|--|----------------|----------|-----------|
| $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}$ | Ber. C 56,91 | H 5,97 | N 5,53% |
| (253,25) | Gef. , , 56,89 | , , 6,05 | , , 5,73% |

39 g **DL-N-Carbobenzoxy-allo-threonin** wurden mit 20 g O-Benzyl-hydroxylamin in 300 cm³ Tetrahydro-furan gelöst und mit 33 g Dicyclohexyl-carbodiimid umgesetzt. Rohausbeute: 49 g (90%), Smp. 155–157°. Das Produkt enthielt noch wenig Dicyclohexyl-harnstoff. Zur Analyse wurde das **DL-erythro- α -Carbobenzoxyamino- β -hydroxy-buttersäure-benzylxyamid** aus Toluol umkristallisiert. Smp. 157°.

| | | | |
|--|----------------|----------|-----------|
| $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2$ | Ber. C 63,67 | H 6,19 | N 7,82% |
| (358,38) | Gef. , , 63,88 | , , 6,42 | , , 8,11% |

b) 46,1 g **DL-N-Carbobenzoxy-threonin**⁵⁰⁾ ergaben mit 22,4 g O-Benzylhydroxylamin in 150 cm³ Tetrahydro-furan und 37,7 g Dicyclohexyl-carbodiimid in 30 cm³ Tetrahydro-furan nach der entsprechenden Aufarbeitung einen ölichen Rückstand, der nach Lösen in 300 cm³ Äther beim Abkühlen als gallertige Masse anfiel. Aus Toluol und wenig Petroläther wurden 46 g des Threonin-Derivates (71%) erhalten, Smp. 92–95°.



DL-erythro- und DL-threo- α -Carbobenzoxyamino- β -mesyloxybuttersäure-benzylxyamid.

a) 47,8 g rohes **DL-erythro- α -Carbobenzoxyamino- β -hydroxy-buttersäure-benzylxyamid** wurden in 200 cm³ abs. Pyridin gelöst und bei 0° langsam mit 10,5 cm³ Methansulfosäurechlorid versetzt. Man liess über Nacht stehen und arbeitete analog zu den Serin-Derivaten auf. Man erhielt nach Einengen der Methylenchlorid-Lösung im Vakuum auf ca. 200 cm³ und Kühlen 48 g Reaktionsprodukt, Smp. 126–128°. Aus der weiter eingegangten Mutterlauge kristallisierten nach Zusatz von Äther noch 4 g mit gleichem Smp. (total 90%). Zur Analyse wurde das **DL-erythro- α -Carbobenzoxyamino- β -mesyloxybuttersäure-benzylxyamid** aus Toluol umkristallisiert, Smp. 127–128°.

| | | | |
|--|----------------|----------|-----------|
| $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{N}_2\text{S}$ | Ber. C 55,04 | H 5,54 | N 6,42% |
| (436,47) | Gef. , , 55,26 | , , 5,42 | , , 6,88% |

b) 66 g **DL-threo- α -Carbobenzoxyamino- β -hydroxy-buttersäure-benzylxyamid** wurden in 250 cm³ Pyridin mit 14 cm³ Methansulfosäurechlorid umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wurde die CH_2Cl_2 -Lösung im Vakuum auf ca. 400 cm³ eingeelegt. Beim Abkühlen auf 0° kristallisierte ein Teil aus; nach Einengen der Mutterlauge auf 50 cm³ und Zusatz von 150 cm³ Äther erhielt man eine zweite Fraktion. Smp. 108–111°. Zur Reinigung wurde aus 50 cm³ abs. Alkohol umkristallisiert. Smp. 110–111°; 45 g (56%).

| | | | |
|--|----------------|----------|-----------|
| $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{N}_2\text{S}$ | Ber. C 55,04 | H 5,54 | S 7,34% |
| (436,47) | Gef. , , 54,97 | , , 5,63 | , , 7,26% |

DL-erythro- und DL-threo- α -Amino- β -mesyloxy-butyryhydroxamsäure (VI und VII) vgl. Anmerkung⁴³⁾.

III. 4-Amino-3-isoxazolidinone.

A. **DL-, D- und L-4-Amino-3-isoxazolidinon (I).**

1. Aus **DL- α -Trifluoracetylamino- β -chlor-propionhydroxamsäure** (IIc).

a) 1,5 g rohe **DL- α -Trifluoracetylamino- β -chlor-propionhydroxamsäure** (IIc) wurden in 10 cm³ gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung 10 Min. auf 40–50° erwärmt⁵¹⁾. Nach Zusatz von 30 cm³ 1-n. Ammoniak wurde 15 Std. bei Zimmertemperatur

⁵⁰⁾ G. Riley, J. H. Turnbull & W. Wilson, J. chem. Soc. 1957, 1373.

⁵¹⁾ In diesem Stadium liegt das **N-Trifluoracetyl-cycloserin** (Ib) vor, vgl. ¹⁵⁾.

stehengelassen. Nach Einengen im Vakuum bei 40° auf ca. 10 cm³ liess man die Lösung durch eine Säule von Amberlite IR-120 (H⁺-Cyclus) laufen und eluierte das DL-4-Amino-3-isoxazolidinon (I) mit 0,2-n. Ammoniak⁵²⁾. Das Eluat wurde im Vakuum auf ca. 10 cm³ eingeengt, mit wenig Tierkohle entfärbt, mit 50 cm³ Äthanol versetzt und im Vakuum bei 40° eingedampft; die ausgeschiedenen Flocken wurden abfiltriert, das Filtrat wieder mit 50 cm³ Äthanol versetzt und nochmals im Vakuum eingedampft. Dabei schied sich das DL-4-Amino-3-isoxazolidinon (I) in filzigen Nadeln ab. Nach Waschen mit Alkohol und Petroläther und Trocknen erhielt man 0,2 g (28%), Smp. 141—143° (Zers.).

b) Die D- und L-Formen von I liessen sich auf ähnliche Weise über die optisch aktiven α -Trifluoracetylarnino- β -chlor-propionhydroxamsäuren herstellen.

2. Aus DL- und D- α -Amino- β -chlor-propionhydroxamsäure (II d).

Mit Lithiumhydroxyd. 20 g DL- α -Amino- β -chlor-propionhydroxamsäure (II d) wurden in 100 cm³ Wasser suspendiert; dazu liess man im Verlaufe 1 Std. 65 cm³ ca. 2-n. wässrige Lithiumhydroxyd-Lösung unter Röhren bei Zimmertemperatur zufliessen, wobei eine klare Lösung entstand. Nach dem Zusatz von weiteren 50 cm³ Base im Verlaufe einer weiteren Std. enthielt die Lösung 12,2 g I (= 83%). Nach Gefriertrocknung wurde der Rückstand in 30 cm³ Wasser aufgenommen, das pH der Lösung mit 20-proz. Salzsäure auf 6,1 eingestellt, die Lösung mit 150 cm³ abs. Äthanol versetzt und das DL-Cycloserin bei 0° auskristallisiert gelassen. Nach Filtrieren, Waschen des Niederschlages mit abs. Äthanol und Trocknen erhielt man 6,5 g reines DL-Cycloserin (I) (44%), Smp. 139—140° (Zers.).



Mit Natriumäthylat. Zur Suspension von 27 g DL- α -Amino- β -chlor-propionhydroxamsäure (II d) in 500 cm³ abs. Äthanol liess man im Verlaufe von 40 Min. 190 cm³ einer 1-n. Natriumäthylat-Lösung unter Röhren bei Zimmertemperatur zufliessen. Das Ausgangsprodukt ging langsam in Lösung. Nach dem Zusatz von weiteren 160 cm³ Alkoholat innert 90 Min. enthielt die Lösung 13,5 g DL-I (= 68%). Nach Stehen über Nacht bei 0° filtrierte man, dampfte das Lösungsmittel im Vakuum bei 40° ab, nahm den Rückstand in 60 cm³ Wasser auf und verfuhr wie oben. Ausbeute: 7,0 g (35%), Smp. 142° (Zers.).

Mit Triäthylamin. a) Zur Suspension von 27,7 g DL-II d in 80 cm³ Wasser liess man im Verlaufe 1 Std. unter Röhren bei 30—34° 56,8 cm³ Triäthylamin zutropfen. Die klare Lösung enthielt darnach 19,7 g (= 96,5%) DL-I. Das auf 0° gekühlte Reaktionsgemisch wurde filtriert, das pH der Lösung mit 20-proz. Salzsäure auf 6,1 gestellt, die Lösung mit 800 cm³ abs. Äthanol versetzt und das Produkt bei 0° auskristallisiert gelassen: 15,1 g (74%), Smp. 139—140° (Zers.).

b) Umsatz von 8,6 g D- α -Amino- β -chlor-propionhydroxamsäure mit Triäthylamin und entsprechende Aufarbeitung ergaben 2,5 g reines D-4-Amino-3-isoxazolidinon (I) (39%), Smp. 156° (Zers.). IR.-Spektrum identisch mit dem von natürlichem D-Cycloserin. $[\alpha]_D = +116^\circ$ (c = 1 in Wasser).



3. Aus DL-, D- und L- α -Amino- β -chlor-propionsäure-methylester-HCl (IIIe-HCl).

a) Zu 175 g Natriumhydroxyd in 375 cm³ Wasser wurden unter Röhren bei —5° langsam 122 g Hydroxylaminsulfat gegeben. Zu dieser Lösung fügte man in Portionen 174 g DL- α -Amino- β -chlor-propionsäure-methylester-HCl (IIIe-HCl) so zu, dass die Temperatur nicht über 0° stieg. Nach 3 Std. bei 0° und 1 Std. bei 30° (Gehalt: 92 g I) wurde bei —10° mit alkoholischer Salzsäure auf pH 5,6 gestellt und sofort in 210 g kaltes Di-

⁵²⁾ Die Lösung enthielt danach 400 mg (= 56%) I, vgl. ¹⁶⁾.

äthylamin eingegossen. Diese Lösung wurde nun zu 4 l abs. Alkohol von 60° gegeben, wobei die anorganischen Salze ausfielen. Nach 15 Min. bei 60° kühlte man auf 0° und filtrierte ab. Das Filtrat wurde hierauf bei –10° mit Eisessig auf pH 6,0 gestellt und nach 5ständigem Kühlen das DL-Cycloserin abgenutscht. Ausbeute: 61 g I (62%), Smp. 142° (Zers.).

b) Zu 35 g Natriumhydroxyd in 75 cm³ Wasser wurden bei –5° in Portionen unter Röhren 20 g Hydroxylamin-HCl und anschliessend 34,8 g D-α-Amino-β-chlor-propionsäure-methylester-HCl gegeben, dann wurde 1 Std. bei 0° und eine weitere Std. bei 25–28° gerührt. Nach Kühlen auf –10° wurde mit Salzsäure auf pH 6,0 gestellt, die Lösung auf eine Säule von Amberlite IR-120 gegeben, das Harz mit Wasser säurefrei gewaschen und das D-4-Amino-3-isoxazolidinon (I) mit 0,2-n. Ammoniak eluiert. Das Eluat wurde der Gefriertrocknung unterworfen, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, mit Tierkohle entfärbt und mit Eisessig auf pH 6,1 gestellt. Nach Hinzufügen der 5-fachen Menge abs. Äthanol liess man bei 0° kristallisieren. Nach Filtrieren, Waschen des Niederschlages mit Äthanol und Trocknen erhielt man 8,2 g D-Cycloserin (40%), Smp. 156° (Zers.), $[\alpha]_D = +115^\circ$ ($c = 1$ in Wasser).

c) Herstellung und Eigenschaften des L-Isomeren sind entsprechend.

4. Aus DL-, D- und L-α-Carbobenzoxyamino-β-tosyloxy-propionsäure-benzylxyamid (IIh)⁴⁹.

a) 100 g DL-α-Carbobenzoxyamino-β-tosyloxy-propionsäure-benzylxyamid (IIh) wurden mit 3 g Pd-Schwarz in 2 l Feinsprit und 40 cm³ 48-proz. HBr suspendiert und hydriert. Nach 16 Std. waren 8,5 l H₂ aufgenommen. Vom Katalysator wurde abfiltriert, der Alkohol im Vakuum bis auf ca. 1,4 l abgedampft und ca. 20 Min. NH₃-Gas bei 20° (Kühlung) eingeleitet. Man liess dann die Temperatur auf 30–35° steigen und leitete weitere 5 Min. Ammoniak ein. Der entstandene dicke weisse Niederschlag ging in Lösung.

Die gelbliche Lösung wurde im Vakuum bei 30–35° auf ca. 1 l eingedampft, wobei etwas Material kristallisierte. Nach Verdünnen mit 5 l Wasser wurde filtriert, auf eine Säule von Amberlite IR-120 (H⁺-Form) gegossen, mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen und dann mit 0,2-n. Ammoniak eluiert. Das Eluat (ca. 5 l) wurde im Vakuum auf 250 cm³ eingedampft, mit Kohle entfärbt und mit Eisessig auf pH 6,2 gestellt. Nach Zusatz von 600 cm³ Äthanol liess man 24 Std. bei –20° kristallisieren: 8 g (38%) DL-Cycloserin.

b) Aus 5 g D-α-Carbobenzoxyamino-β-tosyloxy-propionsäure-benzylxyamid (IIh, aus D-Serin) erhielt man 340 mg D-Cycloserin.

c) Aus 5 g des L-Isomeren IIh (aus L-Serin) wurden 350 mg L-Cycloserin erhalten; $[\alpha]_D = -115^\circ$ ($c = 1$ in Wasser).

B. DL-, D- und L-trans- und DL-cis-5-Methyl-4-amino-3-isoxazolidinon (IX und X).

1. Aus den Chlor-hydroxamsäuren Vb und VIIIb.

a) 3,3 g DL-threo-α-Amino-β-chlor-butyrhydroxamsäure (Vb) wurden in 17,5 cm³ Wasser suspendiert, mit 4,6 g Triäthylamin im Verlaufe von 5 Min. versetzt und 50 Min. bis zur völligen Lösung gerührt. Das auf 0° gekühlte Reaktionsgemisch wurde filtriert, das pH der Lösung mit 20-proz. Salzsäure auf 6,1 gestellt und die Lösung mit 100 cm³ abs. Äthanol versetzt. Nach Stehen bei 0°, Filtrieren, Waschen des Niederschlages mit Äthanol und Petroläther erhielt man 1,1 g reines DL-trans-5-Methyl-4-amino-3-isoxazolidinon (IX) (44%); Smp. ca. 160° (Zers.); $\lambda_{\max} = 224 \mu\mu$; $\epsilon = 4200$ (in Wasser).

C₆H₈O₂N₂ (116,12) Ber. C 41,37 H 6,94% Gef. C 41,44 H 6,89%

⁵³⁾ IX und X gaben keine Smp.-Depression, zeigten dagegen verschiedene IR-Spektren und Rf-Werte (Tab. D).

b) In analoger Weise wurden aus 3,3 g **D,L**-erythro- α -Amino- β -chlor-butyrhydroxamsäure (VIIIb) 1,1 g reines **D,L**-cis-5-Methyl-4-amino-3-isoxazolidinon (X) erhalten⁵³⁾; Smp. ca. 160° (Zers.); $\lambda_{\max} = 226 \text{ m}\mu$; $e = 3820$ (in Wasser).



2. Aus den Chlorestero-hydrochloriden Va-HCl und VIIIa-HCl.

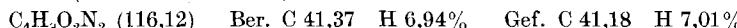
a) In eine Lösung von 17,5 g NaOH in 37,5 cm³ Wasser wurden bei -5° unter Röhren 10,4 g NH₂OH-HCl und dann 17,4 g **D,L**-threo- α -Amino- β -chlor-buttersäure-methylester-HCl (Va-HCl) so eingetragen, dass die Temperatur unter -3° blieb. Dann wurde 3 Std. bei 0° und 1 Std. bei 30° weitergerührt. Nach Abkühlen auf -10° wurde mit 30-proz. alkoholischer Salzsäure auf pH 5,6 gestellt und sofort in 21 g kaltes Diäthylamin gegossen. Nach Verdünnen mit 400 cm³ Alkohol wurde 15 Min. auf 60° erwärmt, dann auf 0° gekühlt und vom Kochsalz abgesiebt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und das **D,L**-trans-5-Methyl-4-amino-3-isoxazolidinon durch Adsorption an Amberlite IR-120 und Elution mit 0,2-n. Ammoniak isoliert. Ausbeute an IX: 45%.

b) Die Herstellung von X erfolgte analog aus der **D,L**-erythro-Verbindung (VIIIa-HCl).

c) Nach analoger Umsetzung von 12,75 g der **D**-threo-Verbindung (**D**-Va-HCl) wurde die Cyclisations-Lösung mit Salzsäure auf pH 6,0 gestellt, auf eine Säule von Amberlite IR-120 gegeben, das Harz mit Wasser säurefrei gewaschen und das **D**-trans-5-Methyl-4-amino-3-isoxazolidinon (IX) mit 0,2-n. Ammoniak eluiert. Nach Gefriertrocknung wurde der Rückstand in wenig Wasser gelöst, mit Tierkohle entfärbt und mit Eisessig auf pH 6,1 gestellt. Nach Zufügen der 5-fachen Menge abs. Äthanols liess man bei 0° kristallisieren. Man erhielt 4,4 g (56%) des **D**-Isomeren von IX. $[\alpha]_D = +159^\circ$ (c = 1 in 1-n. NaOH).



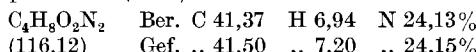
d) Analog wurden aus 14,1 g **L**-threo- α -Amino- β -chlor-buttersäure-methylester-HCl. (**L**-Va-HCl) 3,65 g (42%) **L**-trans-5-Methyl-4-amino-3-isoxazolidinon (IX) erhalten. $[\alpha]_D = -157^\circ$ (c = 1 in 1-n. NaOH).



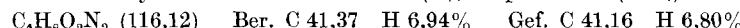
D- und **L**-IX besitzen keinen scharfen Zersetzungspunkt; sie wurden ab 205° braun, zeigten aber bis 300° keine weitere Veränderung.

3. Aus den O-Mesyl-threonin- und O-Mesyl-allo-threonin-hydroxamsäuren (VII und VI (vgl.⁴²⁾).

a) 39 g **D,L**- α -Carbobenzoxyamino- β -mesyloxy-buttersäure-benzylxyamid (aus Threonin) wurden in 2,2 l Feinsprit und 16 cm³ 48-proz. HBr mit 2 g Pd-Schwarz hydriert. Über Nacht wurden 3,76 l H₂ aufgenommen. Nach der Cyclisation erhielt man 5,5 g IX (57%); Smp. ca. 160° (Zers.).

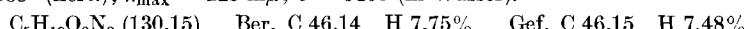


b) 39 g der entsprechenden Verbindung aus allo-Threonin ergaben analog 2,5 g (24%) **D,L**-cis-5-Methyl-4-amino-3-isoxazolidinon (X); Smp. ca. 160° (Zers.).



C. **D,L**-trans- und **D,L**-cis-5-Äthyl-4-amino-3-isoxazolidinon (XIII und XIV).

a) Die Umsetzung von 21,6 g **D,L**-threo- α -Amino- β -chlor-valeriansäure-äthylester-HCl (XII d-HCl) mit NH₂OH und NaOH in Wasser ergab nach der Aufarbeitung über das Diäthylamin-Salz und Reinigung des Rohproduktes durch Umkristallisieren aus abs. Alkohol 3,5 g (27%) analysenreines **D,L**-trans-5-Äthyl-4-amino-3-isoxazolidinon (XIII); Smp. 165° (Zers.); $\lambda_{\max} = 225 \text{ m}\mu$; $e = 3460$ (in Wasser).

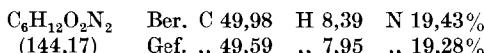


b) 14 g rohes DL-erythro- α -Amino- β -chlor-valeriansäure-äthylester-HCl (XI d-HCl) ergaben nach der Umsetzung mit NH₂OH und NaOH in Wasser und Isolierung über Amberlite IR-120 in ca. 10-proz. Ausbeute das DL-cis-5-Äthyl-4-amino-3-isoxazolidinon (XIV). Zur Analyse wurde aus abs. Alkohol umkristallisiert; Smp. 171° (Zers.); $\lambda_{\text{max}} = 227 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 3400$ (in Wasser).

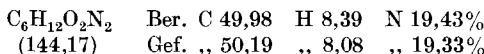


D. DL-trans- und DL-cis-5-n-Propyl-4-amino-3-isoxazolidinon (XIIIA und XIVa).

a) 23 g DL-threo- α -Amino- β -chlor-capronsäure-äthylester-HCl (XIIIi-HCl) ergaben nach Umsetzung mit Hydroxylamin, Aufarbeitung und Umkristallisieren (Alkohol) 3,2 g (22%) DL-trans-5-n-Propyl-Verbindung (XIIIA); Smp. 173° (Zers.); $\lambda_{\text{max}} = 225 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 3680$ (in Wasser).

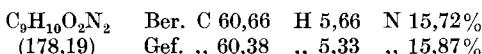


b) Aus 7,55 g rohem DL-erythro- α -Amino- β -chlor-capronsäure-äthylester-HCl (XIIIi-HCl) erhielt man nach Reinigung über Amberlite IR-120 und Umkristallisieren aus Alkohol 0,4 g DL-cis-5-n-Propyl-4-amino-3-isoxazolidinon (XIVa); Smp. 160° (Zers.); $\lambda_{\text{max}} = 227 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 3650$ (in Wasser).

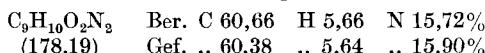


E. DL-trans- und DL-cis-5-Phenyl-4-amino-3-isoxazolidinon (XIIIB und XIVb).

a) In die auf -3° abgekühlte Lösung von 44 g Natriumhydroxyd in 190 cm³ Wasser und 20 cm³ Methanol wurden unter gutem Rühren zuerst 26 g Hydroxylamin-HCl und hierauf in der Kälte 66 g DL-threo- α -Amino- β -chlor- β -phenyl-propionsäure-äthylester-HCl (XIIIn-HCl) portionenweise eingetragen. Man liess noch 3 Std. bei 0° und anschliessend 1 Std. bei 30° weiterröhren. Nach erneutem Abkühlen auf -5° wurde mit alkoholischer Salzsäure auf pH 6 gestellt, dann sofort mit 22 g Diäthylamin versetzt, wobei das pH ca. 9 erreichte. Nach Zusatz von 400 cm³ Alkohol wurde 15 Min. auf 60° erwärmt, auf 0° gekühlt und vom Natriumchlorid abgenutscht. Das Filtrat wurde im Vakuum auf ca. 40 cm³ eingedampft, mit 2 l Wasser verdünnt, filtriert und über Amberlite IR-120 aufgearbeitet. Das Eluat mit 0,2-n. Ammoniak wurde bis zur beginnenden Kristallisation im Vakuum eingedampft (ca. 30 cm³). Man liess über Nacht bei 0° stehen, nutzte ab und kristallisierte das Produkt aus 2,2 l abs. Alkohol um. Ausbeute an DL-trans-5-Phenyl-4-amino-3-isoxazolidinon (XIIIB) 6 g (13,5%). Die Verbindung zersetzt sich über 200° ohne zu schmelzen.



b) Eine auf -3° abgekühlte Lösung von 87,5 g Natriumhydroxyd in einem Gemisch von 35 cm³ Wasser und 350 cm³ Methanol wurde mit einer Lösung von 52 g Hydroxylamin-HCl in 15 cm³ H₂O und 150 cm³ Methanol versetzt⁵⁴⁾. Unter gutem Rühren wurde portionenweise bei 0° 132 g DL-erythro- α -Amino- β -chlor- β -phenyl-propionsäure-äthylester-HCl (XIIIn-HCl) zugesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte analog der obigen Vorschrift. Das Rohprodukt (20 g) wurde aus 2 l abs. Alkohol umkristallisiert: 17 g (18,7%) DL-cis-5-Phenyl-4-amino-3-isoxazolidinon (XIVb), Smp. 160–163°.



⁵⁴⁾ In Wasser allein trat keine Umsetzung ein.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. *H. Waldmann*) ausgeführt. Die UV.- und IR.-Spektren sind in unserer physikalisch-chemischen Abteilung (Leitung Dr. *M. Kofler*) von den Dres. *L. Chopard* und *J. Würsch* aufgenommen worden.

SUMMARY.

Stereospecific syntheses of cycloserine (*D*-4-amino-3-isoxazolidinone) are described. The same synthetic methods lead to some 5-substituted 4-amino-3-isoxazolidinones. The stereochemical relationship of these compounds to the parent amino acids is discussed.

Chemische Forschungsabteilung
der *F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G.*, Basel.

Errata.

Helv. **40**, 1052 (1957), Abhandlung Nr. 119 von *Jules Meyer*, untere Formelzeile, lies am Schluss $(C_6H_5)_3P=C(C_6H_5)_2$, anstatt: $(C_6H_5)_3P=C(C_6H_4)_2$.

Helv. **40**, 1072 (1957), Abhandlung Nr. 124 von *Werner Kuhn*, *A. Narten & P. Peterli*; Formel (15) muss heiessen:

$$A = RT \frac{(\gamma_e - \gamma_o)^2}{\gamma_o(1 - \gamma_o)}, \quad \text{anstatt} \quad A = RT \frac{\gamma_o(1 - \gamma_o)}{(\gamma_e - \gamma_o)^2}.$$

Ibid. S. 1077, bei der 1. Formel im Absatz „d) Energie für die...“ fehlt die Numerierung (20).

Helv. **40**, 1095 (1957), Abhandlung Nr. 125 von *P. Baertschi & W. Kuhn*, 1. Zeile nach den Gleichungen (13) muss es heiessen: e_0 , anstatt: 1_0 .
