

## 160. Synthesen des 4-Amino-3-isoxazolidinons (Cycloserin) und einiger Analoga<sup>1)</sup>

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 Cycloserins<sup>2) 3) 4) 5) 6) 7)</sup>. Nach diesen Berichten liegt in diesem gegen eine grosse Anzahl von Mikroorganismen wirksamen Antibioticum<sup>8) 9)</sup> das D-4-Amino-3-isoxazolidinon (I) vor<sup>5) 6) 7)</sup>. Besonderes Interesse erweckte die neue Substanz durch ihre klinische Wirksamkeit gegen Tuberkulose<sup>10) 11) 12)</sup>.

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.<sup>7)</sup> besteht im Prinzip im Ringschluss der  $\alpha$ -Benzoylamino- $\beta$ -chlor-propionhydroxamsäure zum N-Benzoyl-cycloserin (Ia). Bei der Entfernung der Benzoyl-Gruppe

<sup>1)</sup> Die Synthesen sind Gegenstand verschiedener Patentanmeldungen.

<sup>2)</sup> „Generic name“, vgl. <sup>6)</sup>.

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

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

<sup>5)</sup> 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).

<sup>6)</sup> 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).

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

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

<sup>9)</sup> B. Fust, E. Böhni & A. Fürst, *Atti della Società Lombarda di Scienze Medicobio-logiche*, Vol. XI, Suppl. (1956), Estratto dal „Symposium sui nuovi farmaci anti-tubercolari“, S. 679.

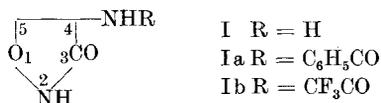
<sup>10)</sup> I. G. Epstein, K. G. S. Nair & L. J. Boyd, *Antibiotic Medicine* **1**, 80 (1955).

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

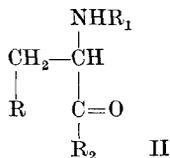
<sup>12)</sup> A. Ravina & M. Pestel, *Presse Médicale* **64**, 1241 (1956).

aus Ia durch Behandlung mit Salzsäure-Methanol wird jedoch der Isoxazolidinon-Ring wieder geöffnet, wobei die Verbindung II<sup>13)</sup> 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 II d durch einen alkalisch leicht entfernbaren Rest den obigen Umweg erübrigen würde. Ist z. B. die Amino-Gruppe durch den Trifluoracetyl-Rest blockiert<sup>14)</sup>, so erfolgt der Ringschluss unter recht milden Bedingungen (Natrium-



hydrogencarbonat in Wasser) zum N-Trifluoracetyl-cycloserin (Ib)<sup>15)</sup>, und die Schutzgruppe kann durch Behandlung mit Ammoniak leicht entfernt werden, wobei in ca. 50—60-proz. Ausbeute das gewünschte Endprodukt (I) entsteht<sup>16)</sup>.



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

<sup>13)</sup> Seither ist eine einfachere Methode zur Herstellung von II bekannt geworden; vgl. N. K. Kotschetkow, R. M. Chomutov & M. Karpejskij, Dokladi Akademii Nauk USSR. **111**, 831 (1956).

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

<sup>15)</sup> 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.

<sup>16)</sup> 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 benützt:

a) Phenol mit H<sub>2</sub>O gesättigt; Schleicher-Schüll 2043 b; absteigend; Rf von I = 0,74–0,77.  
 b) n-Butanol-Eisessig-H<sub>2</sub>O 4:1:5; Schleicher-Schüll 2043 b; absteigend; Rf von I = 0,23–0,25.

c) tert.-Butanol-Methanol-H<sub>2</sub>O 4:5:1; Whatman Nr. 1; aufsteigend; Rf von I = 0,17.  
 Farbreaktionen: a) Ninhydrin (gelb-braun); b) 2,4-Dinitrofluorbenzol + NH<sub>3</sub> (grauschwarz); c) alkohol. FeCl<sub>3</sub>-Lösung (braun-rot).

von Äthylenimin-Derivaten, Brenztraubensäure, bzw. ihren weiteren Umsetzungsprodukten gerechnet werden<sup>17)</sup><sup>18)</sup><sup>19)</sup><sup>20)</sup>.

Tabelle A.

Substituierte  $\alpha$ -Amino-propionsäuren II.

	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
II	ONH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>
II a	Cl	CF <sub>3</sub> CO	OH
II b	Cl	CF <sub>3</sub> CO	Cl
II c	Cl	CF <sub>3</sub> CO	NHOH
II d	Cl	H	NHOH
II e	Cl	H	OCH <sub>3</sub>
II f	OH	Cbzo	OH
II g	OH	Cbzo	NHOCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
II h	OTs	Cbzo	NHOCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
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 realisieren<sup>21)</sup>. Die optimalen Bedingungen für den Übergang von II d in Cycloserin konnten mit Hilfe analytischer Kontrollen<sup>16)</sup> 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  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -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  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -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

<sup>17)</sup> Für unsere Zwecke unbrauchbare Ringschlussreaktionen sind seither an  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-, bzw.  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -amino-carbonsäure-Derivaten beobachtet worden [vgl. <sup>18)</sup><sup>19)</sup><sup>20)</sup>].

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

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

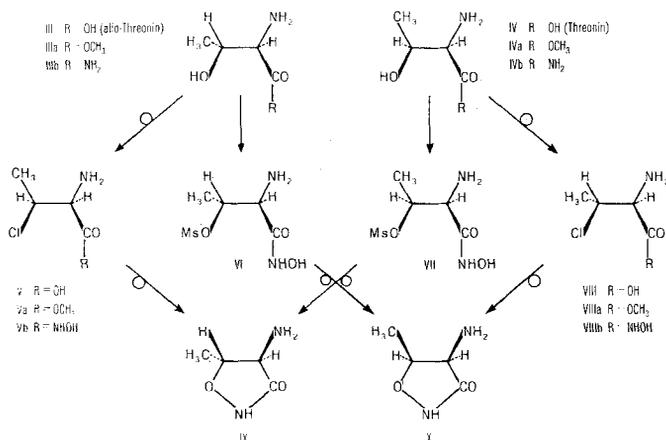
<sup>20)</sup> K. D. Gundermann & G. Holtmann, Angew. Chem. **68**, 462 (1956).

<sup>21)</sup> Die  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionhydroxamsäure wurde neuerdings von anderer Seite ebenfalls zu I cyclisiert, vgl. <sup>19)</sup>.

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  $\beta$ -Chlor-Derivate, wobei jeweils eine *Walden'sche* Umkehrung der Konfiguration am Reaktionszentrum<sup>22)</sup> (IIIa  $\rightarrow$  Va; IVa  $\rightarrow$  VIIIa) eintrat. Die Chlor-ester wurden weiter in die entsprechenden Hydroxamsäuren Vb und VIIIb übergeführt.



Andererseits liessen sich die beiden Aminosäuren III und IV in die O-Mesyl-hydroxamsäuren VI und VII umwandeln. Erwartungsgemäss blieb dabei die ursprüngliche Konfiguration am  $\beta$ -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 IId und III (aus Serin) von Bedeutung. Die letzteren lieferten nämlich bei Verwendung optisch aktiver Ausgangsstoffe das Cycloserin (I) in optisch reiner Form<sup>23)</sup>. Daraus geht hervor, dass die Reaktion nicht über ein

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

<sup>23)</sup> Die optische Aktivität bleibt auch bei unseren zwei anderen Synthesen des Cycloserins vollständig gewahrt.

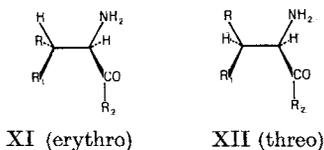
ungesättigtes Zwischenprodukt erfolgt, sondern als intramolekulare nucleophile Substitution ohne Einbeziehung des  $\alpha$ -C-Atoms vor sich geht.

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  $\beta$ -C-Atom erfolgt.

Danach kann es nicht mehr überraschen, dass auch die direkte Umsetzung der Ester Va und VIIIa mit Hydroxylamin und Alkali entsprechend verlief und zu IX, bzw. X führte. Das gleiche gilt für die beiden aus D-, bzw. L-allo-Threonin<sup>24)</sup> 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- (XIIIa und XIVa), 5-Phenyl- (XIIIb und XIVb)] benützten wir jeweils als Ausgangsmaterialien die bekannten erythro-threo-Aminosäure-Paare, die  $\beta$ -Hydroxy-norvaline<sup>25)</sup> (XIa und XIIa), die  $\beta$ -Hydroxy-norleucine<sup>26)</sup> (XIc und XIIc)



und die  $\beta$ -Phenylserine (XIc<sup>27)</sup><sup>28)</sup> und XIIc<sup>29)</sup>), und setzten die entsprechenden Chlorestere (XIId, XIII, XIIn, XIc, XII, XIIn) mit Hydroxylamin und OH<sup>-</sup> „direkt“ zu den Endprodukten XIII, XIIIa,

<sup>24)</sup> D. F. Elliott, J. chem. Soc. **1950**, 62.

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

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

<sup>27)</sup> M. Viscontini & E. Fuchs, Helv. **36**, 1 (1953).

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

<sup>29)</sup> 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.

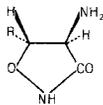
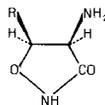
XIII R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>XIIIa R = n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>XIIIb R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>XIV R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>XIVa R = n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>XIVb R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Tabelle B.

Substituenten an den Typen XI und XII

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

Tabelle C.

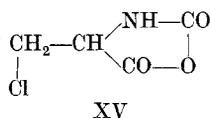
Amide von DL- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxy-carbonsäuren.

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- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxy-valerian- säure-äthylester (XIb)	trans-5-Äthyl- (XIII)	XIc	88—90° (Alkohol)
threo- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxy-valerian- säure-äthylester (XIIb)	cis-5-Äthyl- (XIV)	XIIc	101—102° (Alkohol)
erythro- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxy-capron- säure-äthylester (XIg)	trans-5-n-Propyl- (XIIIa)	XIh	102—104° (Alkohol)
threo- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxy-capronsäure- äthylester (XIIg)	cis-5-n-Propyl- (XIVa)	XIIh	111—113° (Alkohol)
erythro- $\beta$ -Phenylserin-äthylester (XI l)	trans-5-Phenyl- (XIIIb)	XIm	112—113° (Acetonitril)
threo- $\beta$ -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 Amidinen 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 Acetylchlorid<sup>30)</sup> 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- $\beta$ -Phenylserin-esters (XII l) Phosphorpentachlorid versagte. Die Chlorierung von XII l zu XIIn liess sich dagegen mit Thionylchlorid durchführen.

Die  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-hydroxamsäuren (IIId<sup>31)</sup>, Vb, VIIIb) erhielt man über die Anhydride (Typus XV,) die ihrerseits aus den entspre-



chenden freien  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-säuren durch Umsetzung mit Phosgen<sup>32)</sup> 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 IIId, Vb und VIIIb um.

Die O-Tosyl-(IIIi), 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 IIIi wurden die entsprechenden N-Carbobenzoxy-aminosäuren (Typus IIIf) nach Sheehan<sup>33)</sup> mit Dicyclohexyl-carbodiimid und O-Benzyl-hydroxylamin zu den N-Carbobenzoxy-hydroxamsäure-Derivaten (Typus IIg) umgesetzt, die in der

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

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

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

<sup>33)</sup> 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 5-substituierten Cycloserine.

Substanz	R = CH <sub>3</sub>		R = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		R = n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{R}-\text{CHOH}-\text{CH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	erythro- 0,41 <sup>34)</sup>	threo- 0,54 <sup>34)</sup>	erythro- 0,49	threo- 0,59	erythro- 0,61	threo- 0,71	erythro- 0,275 <sup>35)</sup>	threo- 0,425 <sup>35)</sup>
	IA absteigend 0,13 <sup>35)</sup>	0,18 <sup>35)</sup>	IA absteigend 0,56	IA absteigend 0,67		IA aufsteigend		IIB aufsteigend
$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{R}-\text{CHOH}-\text{CH} \\   \\ \text{CONH}_2 \end{array}$	0,43	0,57	0,43	0,53	0,59	0,65	0,65	0,79
	IIB aufsteigend <sup>36)</sup>		IIA aufsteigend		IIA aufsteigend		IIA absteigend	
$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{R}-\text{CH}-\text{CH} \\   \quad   \\ \text{O} \quad \text{CO} \\ \quad \quad   \\ \quad \quad \text{NH} \end{array}$	trans- 0,27	cis- 0,22	trans- 0,48	cis- 0,44	trans- 0,47	cis- 0,41	trans- 0,33	cis- 0,28
	IIIC absteigend		IIIA aufsteigend		IIIC aufsteigend		II B aufsteigend	

Laufmittel: I Cyclohexylamin-Wasser-n-Butanol-Methyläthylketon 2:5:10:10<sup>34)</sup>.II n-Butanol-Wasser-Aceton-NH<sub>4</sub>OH konz. 8:6:1:1<sup>35)</sup>.III i-Propanol-NH<sub>4</sub>OH konz.-Wasser 80:2:18<sup>37)</sup>.Papiere: A: *Whatman* Nr. 1. B: *Whatman* Nr. 4. C: *Schleicher-Schüll* 2043b.

Nachweis: Ninhydrin.

<sup>34)</sup> T. L. Hardy & D. O. Holland, *Chemistry and Ind.* **1954**, 517.<sup>35)</sup> K. N. F. Shaw & S. W. Fox, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 3421 (1953).<sup>36)</sup> *Whatman* Nr. 1 eignet sich weniger.<sup>37)</sup> 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* Gärtner). 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 <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (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 <sub>5</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (132,16)	45,44	9,15	21,20%	XI c 45,33	9,15	21,01%
				XII c 45,28	8,91	20,71%
C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (146,19)	49,29	9,65	19,17%	XI h 49,36	9,47	19,60%
				XII h 49,52	9,29	19,25%
C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (180,20)	59,88	6,71	15,55%	XI m 60,15	6,58	15,76%
				XII m 59,89	6,53	15,52%

### Experimenteller Teil<sup>38)</sup>.

#### I. Derivate von $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxy-carbonsäuren.

##### A. $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxy-carbonsäureester.

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

a) 21,4 g D-allo-Threonin<sup>24)</sup> wurden in 200 cm<sup>3</sup> 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).

C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>NCl (169,61) Ber. Cl 20,90% Gef. Cl 21,12%

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

<sup>38)</sup> Die Smp. sind nicht korrigiert.

DL-erythro- und DL-threo- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxy-valeriansäure-äthylester-HCl (XIb-HCl und XIIb-HCl).

a) 70 g DL-erythro- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxy-valeriansäure<sup>25)</sup> (XIa) wurden 2 Std. in 400 cm<sup>3</sup> 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 <sub>7</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> 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 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol, wurden bei 0° mit einer 6-proz. Lösung von Na-Äthylat titriert (Phenolphthalein). Durch Zusatz von 70 cm<sup>3</sup> abs. Äther wurde das NaCl ausgefällt, filtriert, dann wurde bis auf 20 cm<sup>3</sup> eingengt und mit der Lösung von 1,3 g Oxalsäure in 20 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol versetzt. Das Oxalat schmolz bei 148—150°.

C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> O <sub>10</sub> N <sub>2</sub> (412,43)	Ber. C 46,59	H 7,82%	Gef. C 46,58	H 7,74%
---	--------------	---------	--------------	---------

b) 16 g DL-threo- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxy-valeriansäure<sup>25)</sup> (XIIa) wurden durch Kochen in 90 cm<sup>3</sup> 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°.

C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> O <sub>10</sub> N <sub>2</sub> (412,43)	Ber. C 46,59	H 7,82%	Gef. C 46,38	H 7,91%
---	--------------	---------	--------------	---------

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 <sub>7</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> 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- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxy-capronsäure-äthylester-HCl (XIg-HCl und XIIg-HCl).

a) 83 g DL-erythro- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxy-capronsäure<sup>26)</sup> (XI f) wurden durch viermaliges Kochen und Eindampfen mit je 500 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol im HCl-Strom verestert. Das kristalline Produkt (104 g, 93%) wurde aus Alkohol-Essigester umkristallisiert; Smp. 122—124°.

C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> 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 XII f<sup>26)</sup> wurden viermal der Veresterung mit HCl-Gas in siedendem Alkohol unterworfen. Das rohe, ölige Hydrochlorid von XII g wurde zu XII i-HCl weiterverarbeitet.

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

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

B.  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxy-carbonsäureamide.

1. Aus DL-erythro- und DL-threo- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxy-carbonsäureestern.

Die zum Vergleich benötigten Amide wurden aus den Estern IIIa, IVa, XIb, XIIb, XIg, XIIg, XI i und XII i nach dem von R. W. Chambers & F. H. Carpenter<sup>39)</sup> angegebenen Verfahren hergestellt (vgl. Tab. B).

<sup>39)</sup> 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 cm<sup>3</sup> Feinsprit suspendiert und mit 0,5 g Platinoxid hydriert. In 5 Std. wurden 2,5 l H<sub>2</sub> 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 Amiden<sup>40)</sup> wurde analog durchgeführt.

C.  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-carbonsäureester.

DL- und D- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure-methylester-HCl (IIe-HCl)<sup>30)</sup>.

a) In eine mit Eis gekühlte Suspension von 30 g PCl<sub>5</sub> in 120 cm<sup>3</sup> trockenem CHCl<sub>3</sub> 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 stengelassen. Nach dem Abnutzen des Kristallisates wurde mit ca. 50 cm<sup>3</sup> eiskaltem CHCl<sub>3</sub> gewaschen; 19,3 g Hydrochlorid von DL-IIe, Smp. 134—136°.

b) 270 g PCl<sub>5</sub> wurden unter Feuchtigkeitsausschluss in 330 cm<sup>3</sup> 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 abzuschneiden. Nach 6stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde noch weitere 18 Std. gekühlt, filtriert und mit 500 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gewaschen. Das Rohprodukt (Smp. 150°) wurde aus 160 cm<sup>3</sup> Methanol umkristallisiert; 180 g D-Verbindung (Smp. 156°).

DL-, D- und L-threo- und DL-erythro- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-buttersäure-methylester-HCl (Va-HCl und VIIIa-HCl).

a) In die Suspension von 427 g PCl<sub>5</sub> in 1,7 l Methylenchlorid wurden unter Rühren 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 3stündigem Rühren bei Zimmertemperatur und Stehenlassen über Nacht bei -10° wurde abgenutscht, mit viel Äther und tiefsiedendem Petroläther gewaschen. 269 g (74%) DL-threo- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-buttersäure-methylester-HCl<sup>22)</sup> (Va-HCl); Smp. 159—161°.

C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>NCl<sub>2</sub> (188,06) Ber. Cl 37,71% Gef. Cl 37,79%

b) 28,75 g D-allo-Threonin-methylester-HCl (IIIa-HCl) wurden in 145 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid auf 0° gekühlt und portionenweise unter Kühlen und Rühren mit 36,9 g PCl<sub>5</sub> 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 cm<sup>3</sup> 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%); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +22° (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%); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -22° (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- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-buttersäure-methylester-HCl<sup>22)</sup> (VIIIa-HCl); Smp. 169—172°.

<sup>40)</sup> Rf-Werte vgl. Tab. D.

DL-threo- und DL-erythro- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-valeriansäure-äthylester-HCl (XII d-HCl und XI d-HCl).

a) 99 g des Hydrochlorides von XI b wurden bei 0° mit 110 g  $\text{PCl}_5$  in 250  $\text{cm}^3$  abs.  $\text{CHCl}_3$  umgesetzt. Nach 1 Std. Rühren wurde die Temperatur auf 15° erhöht und eine weitere Std. gerührt. Nach Zusatz von 600  $\text{cm}^3$  abs. Äther kristallisierten 97 g (90%) threo-Chlor-ester-HCl (XII d-HCl). Nach einer Umkristallisation aus Alkohol, Smp. 140—141°.

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NCl}_2$	Ber. C 38,88	H 6,99	Cl 32,80%
(216,11)	Gef. ,, 39,02	,, 6,88	,, 32,72%

b) 16 g rohes Hydrochlorid von XII b wurden auf gleiche Art chloriert wie XI b-HCl. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand (17 g) mit 150  $\text{cm}^3$  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- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-valeriansäure-äthylesters (XI d) ein Oxalat bereitet; Smp. 122—123° (aus Alkohol).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6\text{NCl}$	Ber. C 40,08	H 5,98	Cl 13,14%
(269,67)	Gef. ,, 40,08	,, 6,15	,, 12,90%

DL-threo- und DL-erythro- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-capronsäure-äthylester-HCl (XII i-HCl und XI i-HCl).

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

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NCl}_2$	Ber. C 41,75	H 7,44	Cl 30,81%
(230,14)	Gef. ,, 41,44	,, 7,22	,, 30,84%

b) 15 g rohes Hydrochlorid des threo-Esters XI g ergaben 15 g rohes erythro-Chlor-ester-HCl (XI i-HCl) (dickes Öl), das ohne weitere Reinigung zu XIV a verarbeitet wurde.

DL-threo- und DL-erythro- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor- $\beta$ -phenyl-propionsäure-äthylester-HCl (XII n-HCl und XI n-HCl).

a) 179 g Hydrochlorid von XI l<sup>41)</sup> wurden in 1,7 l Methylenechlorid mit 276 g  $\text{PCl}_5$  umgesetzt<sup>42)</sup>. Nach beendetem Eintragen wurde im Vakuum in der Kälte zur Hälfte eingedampft, 24 Std. gekühlt und genutscht: 73 g (21%)<sup>43)</sup> threo-Chlor-ester-HCl (XII n-HCl), Smp. 170—172°. Zur Analyse wurde aus Acetonitril-Äther umkristallisiert.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NCl}_2$ (264,15)	Ber. Cl 26,90%	Gef. Cl 26,77%
---	----------------	----------------

b) 75 g DL-threo- $\beta$ -Phenylserin-äthylester-HCl<sup>29)</sup> (XII l-HCl) wurden in 450  $\text{cm}^3$  Chloroform suspendiert und mit 30  $\text{cm}^3$  Thionylchlorid unter Rückfluss gekocht. Nach lebhafter Reaktion entstand eine klare Lösung, aus welcher sich bald das Chlorierungsprodukt ausschied. Nach 2stündigem 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- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor- $\beta$ -phenyl-propionsäure-äthylester-HCl (XI n-HCl) eignet sich auch die Sublimation im Hochvakuum (90°).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NCl}_2$ (264,15)	Ber. C 50,00	H 5,68	Cl 26,90%
	Gef. ,, 50,11	,, 5,92	,, 26,73%

<sup>41)</sup> Das DL-erythro- $\beta$ -Phenylserin-äthylester-HCl (XI l-HCl) wurde nach <sup>27)</sup> hergestellt (vgl. auch <sup>28)</sup>); Ausbeute 70%, Smp. 176—179°.

<sup>42)</sup> Dieser grosse Überschuss an  $\text{PCl}_5$  (175%) war nötig, um eine klare Lösung zu erzielen; mit molaren Mengen konnte überhaupt keine Chlorierung erreicht werden.

<sup>43)</sup> Aus der Mutterlauge liess sich eine Substanz vom Smp. 120—123° abtrennen. Die Analyse passte annähernd auf  $(\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NCl} + \text{HCl} + \text{POCl}_3)$ , 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- $\alpha$ -Trifluoracetyl-amino- $\beta$ -chlor-propionhydroxamsäure (IIc).DL-, D- und L- $\alpha$ -Trifluoracetyl-amino- $\beta$ -chlor-propionsäure (IIa).

a) In kleinen Anteilen wurden unter Schütteln 10 g DL- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure<sup>30)</sup> 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 Ungelöstem 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- $\alpha$ -Trifluoracetyl-amino- $\beta$ -chlor-propionsäure wurde analog bereitet. Die optisch aktiven Verbindungen kristallisierten nicht.

DL-, D- und L- $\alpha$ -Trifluoracetyl-amino- $\beta$ -chlor-propionsäurechlorid (IIb).

a) 12,4 g DL-IIa wurden in 120 cm<sup>3</sup> Äther in der Kälte mit 12,5 g PCl<sub>5</sub> 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- $\alpha$ -Trifluoracetyl-amino- $\beta$ -chlor-propionsäure-anilid wurde aus Methanol-Wasser umkristallisiert; Smp. 162—163°.

$C_{11}H_{10}O_2N_2F_3Cl$  Ber. C 44,83 H 3,42 N 9,51%  
(294,66) Gef. „ 45,11 „ 3,66 „ 9,62%

Das DL- $\alpha$ -Trifluoracetyl-amino- $\beta$ -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- $\alpha$ -Trifluoracetyl-amino- $\beta$ -chlor-propionhydroxamsäure (IIc).

a) 11,7 g rohes DL- $\alpha$ -Trifluoracetyl-amino- $\beta$ -chlor-propionsäurechlorid (IIb) löste man in 150 cm<sup>3</sup> trockenem Äther und kühlte auf 0°. Nun liess man unter Rühren eine Lösung von 3 g Hydroxylamin in 50 cm<sup>3</sup> abs. Dioxan langsam zutropfen und nutschte nach 30 Min. das Hydroxylamin-HCl ab. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und mit 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionhydroxamsäure (IIId).DL- und D-4-Chlormethyl-2,5-dioxo-oxazolidin  
(DL- und D-N-Carboxyanhydrid XV).

a) 50 g DL- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure<sup>30)</sup> wurden in 500 cm<sup>3</sup> gereinigtem, trockenem Dioxan suspendiert. Bei 35° leitete man unter Rühren bis zur klaren Lösung Phosgen ein. Während weiterer 30 Min. wurde noch ein schwacher Phosgen-Strom zugeführt, dann

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

C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 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- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure,  $[\alpha]_D = +15,6^\circ$  (c = 7 in Wasser)<sup>30</sup>), wurden nach analoger Behandlung mit Phosgen 12 g (66%) umkristallisierte D-Verbindung erhalten; Smp. 120—122°,  $[\alpha]_D = +29^\circ$  (c = 2 in Essigester).

C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>3</sub> NCl	Ber. C 32,10	H 2,69	Cl 23,71%
(149,54)	Gef. ,, 32,35	,, 3,04	,, 23,69%

#### DL- und D- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionhydroxamsäure (II d).

a) Zu einer Suspension von 60 g DL-N-Carboxyanhydrid XV in 400 cm<sup>3</sup> Äthanol goss man unter Rühren bei 5° auf einmal eine auf 5° gekühlte Lösung aus 55,6 g Hydroxylamin-HCl, 200 cm<sup>3</sup> Wasser, 80 g Triäthylamin und 200 cm<sup>3</sup> Äthanol. Dabei trat ziemlich starke CO<sub>2</sub>-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- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionhydroxamsäure (II d) (91%), Smp. 106—107° (Zers.). Positive Reaktion mit Ferrichlorid.

C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> 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<sup>3</sup> Äthanol wurde analog der DL-Verbindung umgesetzt. Aus der klaren Lösung kristallisierten nach Stehen bei 0° 8,7 g reine D- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionhydroxamsäure (49%), Smp. 89—91° (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- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-butyrhydroxamsäure (VIII b und V b).

DL-N-Carboxyanhydrid aus DL-erythro- und DL-threo- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-buttersäure (VIII und V).

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

C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub> NCl (163,56)	Ber. C 36,71	H 3,70%	Gef. C 36,83	H 3,78%
---	--------------	---------	--------------	---------

b) 21,3 g DL-threo- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-buttersäure (V) (Smp. 155°)<sup>45</sup>) ergaben nach Behandlung mit Phosgen 24,5 g (96%) aus Essigester-Petroläther umkristallisiertes N-Carboxyanhydrid; Smp. 108—109°.

C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub> NCl (163,56)	Ber. C 36,71	H 3,70%	Gef. C 36,50	H 3,80%
---	--------------	---------	--------------	---------

DL-erythro- und DL-threo- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-butyrhydroxamsäure (VIII b und V b).

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.

<sup>44</sup>) Hergestellt aus dem von *Kinoshita & Umezawa*<sup>22</sup>) beschriebenen Hydrochlorid von VIII, Smp. 196—197° (Zers.), durch Neutralisation mit Diäthylamin in Wasser-Äthanol.

<sup>45</sup>) Hergestellt aus dem Hydrochlorid von V<sup>22</sup>), Smp. 189° (Zers.), durch Neutralisation mit Diäthylamin in Wasser-Äthanol.

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

$C_4H_7O_2N_2Cl$  (152,58) Ber. Cl 23,24% Gef. Cl 23,19%

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

$C_4H_7O_2N_2Cl$  (152,58) Ber. Cl 23,24% Gef. Cl 23,17%

#### D. DL-, D- und L- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -tosyloxy-propionhydroxamsäure (IIi).

DL-, D- und L- $\alpha$ -Carbobenzoxamino- $\beta$ -hydroxy-propionsäure-benzyloxyamid (IIg).

a) 71 g DL-N-Carbobenzoxy-serin (II f)<sup>46</sup> wurden zusammen mit 36,3 g O-Benzylhydroxylamin<sup>47</sup> in 1 l Tetrahydro-furan gelöst. Unter gutem Rühren und Eiswasserkühlung liess man 62,5 g Dicyclohexyl-carbodiimid<sup>39</sup> in 50 cm<sup>3</sup> Tetrahydro-furan innert 40 Min. zutropfen. Nach 3stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde der Dicyclohexylharnstoff abgenutscht (63,5 g; 93%), mit 200 cm<sup>3</sup> Tetrahydro-furan nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde zweimal mit je 250 cm<sup>3</sup> Äther gründlich gewaschen. Ausbeute: 95 g DL-IIg (93%), Smp. 112—114°. Das Rohprodukt, das noch geringe Mengen Dicyclohexyl-harnstoff enthält, ist zum Weiterarbeiten rein genug. Zur Analyse wurde eine Probe aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 113—114°.

$C_{18}H_{20}O_5N_2$  Ber. C 62,78 H 5,85 N 8,14%  
(334,36) Gef. ,, 62,63 ,, 6,05 ,, 8,31%

b) Ausgehend von 35,8 g D-N-Carbobenzoxy-serin (II f)<sup>46</sup> erhielt man 47 g D- $\alpha$ -Carbobenzoxamino- $\beta$ -hydroxy-propionsäure-benzyloxyamid (IIg) (93%), Smp. 127—128°. Zur Analyse wurde aus Toluol umkristallisiert, Smp. 128—129°,  $[\alpha]_D^{20} = +25,8^{\circ}$  (c = 1 in Methanol).

$C_{18}H_{20}O_5N_2$  Ber. C 62,78 H 5,85 N 8,14%  
(334,36) Gef. ,, 63,06 ,, 5,88 ,, 8,48%

Die L-Verbindung IIg wurde analog hergestellt.

DL-, D- und L- $\alpha$ -Carbobenzoxamino- $\beta$ -tosyloxy-propionsäure-benzyloxyamid (IIh).

a) 95 g DL- $\alpha$ -Carbobenzoxamino- $\beta$ -hydroxy-propionsäure-benzyloxyamid (IIg) wurden in 400 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin gelöst<sup>48</sup>, 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 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure und ca. 4 kg Eis gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert, mit 3-n. Schwefelsäure, Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der zähe, rotbraune Rückstand wurde in 500 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol gelöst und mit tiefsiedendem Petroläther bis zur Trübung versetzt. Nach Stehen über Nacht bei 0° wurde abgenutscht, mit wenig abs. Alkohol und viel Petroläther ausgewaschen. Ausbeute:

<sup>46</sup>) J. A. Moore, J. R. Dice, E. D. Nicolaidis, 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).

<sup>47</sup>) 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).

<sup>48</sup>) 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*- $\alpha$ -Carbobenzoxyamino- $\beta$ -hydroxy-propionsäure-benzyloxyamid (*D*-IIg) wurden analog 52 g Reaktionsprodukt (Smp. 102—104°) erhalten (80%). Zur Analyse wurde aus Alkohol-Petroläther umkristallisiert, Smp. 104°,  $[\alpha]_D^{20} = +10,2^{\circ}$  ( $c = 1$  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*- $\alpha$ -Carbobenzoxyamino- $\beta$ -hydroxy-propionsäure-benzyloxyamid in 120 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin mit 12,5 g *p*-Toluolsulfochlorid ergab 24 g *L*- $\alpha$ -Carbobenzoxyamino- $\beta$ -tosyloxy-propionsäure-benzyloxyamid (*L*-IIh) (73%), Smp. 102—104°. Zur Analyse wurde aus wenig CCl<sub>4</sub> umkristallisiert. Smp. 104°,  $[\alpha]_D^{20} = -10,2^{\circ}$  ( $c = 1$  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%

#### DL- $\alpha$ -Carbobenzoxyamino- $\beta$ -mesyloxy-propionsäure-benzyloxyamid.

41 g DL- $\alpha$ -Carbobenzoxyamino- $\beta$ -hydroxy-propionsäure-benzyloxyamid (IIg) wurden in 120 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin gelöst und unter Eiskühlung langsam mit 9 cm<sup>3</sup> Methansulfosäurechlorid versetzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte analog zum Tosyloxy-Derivat. Das Rohprodukt wurde aus 500 cm<sup>3</sup> Essigester umkristallisiert, Smp. 107—109°. Ausbeute: 47 g (91%).

$C_{19}H_{22}O_7N_2S$ (422,44)	Ber. N 6,64%	Gef. N 7,09%
--------------------------------	--------------	--------------

#### DL- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -tosyloxy-propionhydroxamsäure (IIi).

50 g DL- $\alpha$ -Carbobenzoxyamino- $\beta$ -tosyloxy-propionsäure-benzyloxyamid (IIh) wurden in 2,5 l Feinsprit suspendiert und nach Zugabe von 1,5 g Pd-Schwarz hydriert. In 24 Std. wurden 5 l H<sub>2</sub> aufgenommen, wonach das Material gelöst war. Man filtrierte vom Katalysator ab und dampfte das Filtrat im Vakuum bis auf ca. 300 cm<sup>3</sup> 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 Kristallisationsversuchen zersetzte<sup>43)</sup>, 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. DL-erythro- und DL-threo- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -mesyloxy-butyrhydroxamsäure (VI und VII).

##### DL-erythro- und DL-threo- $\alpha$ -Carbobenzoxyamino- $\beta$ -hydroxy-buttersäure-benzyloxyamid.

a) 49 g DL-*allo*-Threonin wurden nach der von Moore und Mitarb.<sup>44)</sup> für die Herstellung von DL-N-Carbobenzoxy-serin angegebenen Methode carbobenzoxyliert. Der Essigester-Extrakt wurde aus 300 cm<sup>3</sup> Äther umkristallisiert. Nach Waschen der Kristalle mit Äther und Petroläther erhielt man 76 g (77%); Smp. 122—124°. Zur Analyse wurde

<sup>43)</sup> Wegen der Zersetzlichkeit der O-Tosyl-, bzw. O-Mesyl-hydroxamsäuren aus Serin, *allo*-Threonin und Threonin (Verbindungen DL-, *D*- und *L*-III, DL-VI und DL-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 DL-, *D*- und *L*-I, DL-IX und DL-X beschrieben.

aus wenig  $\text{CCl}_4$  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  $\text{cm}^3$  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- $\alpha$ -Carbobenzoxyamino- $\beta$ -hydroxy-buttersäure-benzyloxyamid 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<sup>50</sup>) ergaben mit 22,4 g O-Benzylhydroxylamin in 150  $\text{cm}^3$  Tetrahydro-furan und 37,7 g Dicyclohexyl-carbodiimid in 30  $\text{cm}^3$  Tetrahydro-furan nach der entsprechenden Aufarbeitung einen öligen Rückstand, der nach Lösen in 300  $\text{cm}^3$  Äther beim Abkühlen als gallertige Masse anfiel. Aus Toluol und wenig Petroläther wurden 46 g des Threonin-Derivates (71%) erhalten, Smp. 92—95°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2$ (358,38)	Ber. C 63,67	H 6,19%	Gef. C 64,10	H 6,35%
---	--------------	---------	--------------	---------

DL-erythro- und DL-threo- $\alpha$ -Carbobenzoxyamino- $\beta$ -mesyloxy-buttersäure-benzyloxyamid.

a) 47,8 g rohes DL-erythro- $\alpha$ -Carbobenzoxyamino- $\beta$ -hydroxy-buttersäure-benzyloxyamid wurden in 200  $\text{cm}^3$  abs. Pyridin gelöst und bei 0° langsam mit 10,5  $\text{cm}^3$  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  $\text{cm}^3$  und Köhlen 48 g Reaktionsprodukt, Smp. 126—128°. Aus der weiter eingengten Mutterlauge kristallisierten nach Zusatz von Äther noch 4 g mit gleichem Smp. (total 90%). Zur Analyse wurde das DL-erythro- $\alpha$ -Carbobenzoxyamino- $\beta$ -mesyloxy-buttersäure-benzyloxyamid 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- $\alpha$ -Carbobenzoxyamino- $\beta$ -hydroxy-buttersäure-benzyloxyamid wurden in 250  $\text{cm}^3$  Pyridin mit 14  $\text{cm}^3$  Methansulfosäurechlorid umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wurde die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Lösung im Vakuum auf ca. 400  $\text{cm}^3$  eingengt. Beim Abkühlen auf 0° kristallisierte ein Teil aus; nach Einengen der Mutterlauge auf 50  $\text{cm}^3$  und Zusatz von 150  $\text{cm}^3$  Äther erhielt man eine zweite Fraktion. Smp. 108—111°. Zur Reinigung wurde aus 50  $\text{cm}^3$  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- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -mesyloxy-butyrhydroxamsäure (VI und VII) vgl. Anmerkung<sup>43</sup>).

### III. 4-Amino-3-isoxazolidinone.

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

1. Aus DL- $\alpha$ -Trifluoracetyl-amino- $\beta$ -chlor-propionhydroxamsäure (IIc).

a) 1,5 g rohe DL- $\alpha$ -Trifluoracetyl-amino- $\beta$ -chlor-propionhydroxamsäure (IIc) wurden in 10  $\text{cm}^3$  gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung 10 Min. auf 40—50° erwärmt<sup>51</sup>). Nach Zusatz von 30  $\text{cm}^3$  1-n. Ammoniak wurde 15 Std. bei Zimmertemperatur

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

<sup>51</sup>) In diesem Stadium liegt das N-Trifluoracetyl-cycloserin (Ib) vor, vgl. 15).

stehengelassen. Nach Einengen im Vakuum bei 40° auf ca. 10 cm<sup>3</sup> liess man die Lösung durch eine Säule von Amberlite IR-120 (H<sup>+</sup>-Cyclus) laufen und eluierte das DL-4-Amino-3-isoxazolidinon (I) mit 0,2-n. Ammoniak<sup>52</sup>). Das Eluat wurde im Vakuum auf ca. 10 cm<sup>3</sup> eingengt, mit wenig Tierkohle entfärbt, mit 50 cm<sup>3</sup> Äthanol versetzt und im Vakuum bei 40° eingedampft; die ausgeschiedenen Flocken wurden abfiltriert, das Filtrat wieder mit 50 cm<sup>3</sup> 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  $\alpha$ -Trifluoracetylamino- $\beta$ -chlor-propionhydroxamsäuren herstellen.

## 2. Aus DL- und D- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionhydroxamsäure (II d).

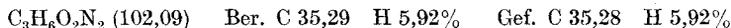
Mit Lithiumhydroxyd. 20 g DL- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionhydroxamsäure (II d) wurden in 100 cm<sup>3</sup> Wasser suspendiert; dazu liess man im Verlaufe 1 Std. 65 cm<sup>3</sup> ca. 2-n. wässrige Lithiumhydroxyd-Lösung unter Rühren bei Zimmertemperatur zufließen, wobei eine klare Lösung entstand. Nach dem Zusatz von weiteren 50 cm<sup>3</sup> Base im Verlaufe einer weiteren Std. enthielt die Lösung 12,2 g I (= 83%). Nach Gefrier-trocknung wurde der Rückstand in 30 cm<sup>3</sup> Wasser aufgenommen, das pH der Lösung mit 20-proz. Salzsäure auf 6,1 eingestellt, die Lösung mit 150 cm<sup>3</sup> abs. Äthanol versetzt und das DL-Cycloserin bei 0° auskristallisieren 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- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionhydroxamsäure (II d) in 500 cm<sup>3</sup> abs. Äthanol liess man im Verlaufe von 40 Min. 190 cm<sup>3</sup> einer 1-n. Natriumäthylat-Lösung unter Rühren bei Zimmertemperatur zufließen. Das Ausgangsprodukt ging langsam in Lösung. Nach dem Zusatz von weiteren 160 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> Wasser liess man im Verlaufe 1 Std. unter Rühren bei 30—34° 56,8 cm<sup>3</sup> Triäthylamin zutropfen. Die klare Lösung enthielt darnach 19,7 g (= 96,5%) DL-I. Das auf 0° gekühlte Reaktionsgemisch wurde filtrierte, das pH der Lösung mit 20-proz. Salzsäure auf 6,1 gestellt, die Lösung mit 800 cm<sup>3</sup> abs. Äthanol versetzt und das Produkt bei 0° auskristallisieren gelassen: 15,1 g (74%), Smp. 139—140° (Zers.).

b) Umsatz von 8,6 g D- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -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.  $[\alpha]_{\text{D}} = +116^\circ$  (c = 1 in Wasser).



## 3. Aus DL-, D- und L- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure-methylester-HCl (II e-HCl).

a) Zu 175 g Natriumhydroxyd in 375 cm<sup>3</sup> Wasser wurden unter Rühren bei -5° langsam 122 g Hydroxylaminsulfat gegeben. Zu dieser Lösung fügte man in Portionen 174 g DL- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure-methylester-HCl (II e-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-

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

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 5stündigem Kühlen das DL-Cycloserin abgenutzt. Ausbeute: 61 g I (62%), Smp. 142° (Zers.).

b) Zu 35 g Natriumhydroxyd in 75 cm<sup>3</sup> Wasser wurden bei -5° in Portionen unter Rühren 20 g Hydroxylamin-HCl und anschliessend 34,8 g D- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -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- $\alpha$ -Carbobenzoxyamino- $\beta$ -tosyloxy-propionsäure-benzyloxyamid (IIh)<sup>49</sup>.

a) 100 g DL- $\alpha$ -Carbobenzoxyamino- $\beta$ -tosyloxy-propionsäure-benzyloxyamid (IIh) wurden mit 3 g Pd-Schwarz in 2 l Feinsprit und 40 cm<sup>3</sup> 48-proz. HBr suspendiert und hydriert. Nach 16 Std. waren 8,5 l H<sub>2</sub> aufgenommen. Vom Katalysator wurde abfiltriert, der Alkohol im Vakuum bis auf ca. 1,4 l abgedampft und ca. 20 Min. NH<sub>3</sub>-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<sup>+</sup>-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 cm<sup>3</sup> eingedampft, mit Kohle entfärbt und mit Eisessig auf pH 6,2 gestellt. Nach Zusatz von 600 cm<sup>3</sup> Äthanol liess man 24 Std. bei -20° kristallisieren: 8 g (38%) DL-Cycloserin.

b) Aus 5 g D- $\alpha$ -Carbobenzoxyamino- $\beta$ -tosyloxy-propionsäure-benzyloxyamid (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 VIIb.

a) 3,3 g DL-threo- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-butyrhydroxamsäure (Vb) wurden in 17,5 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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%)<sup>53</sup>; Smp. ca. 160° (Zers.);  $\lambda_{\max} = 224 \mu$ ;  $\epsilon = 4200$  (in Wasser).



<sup>53</sup>) 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 DL-erythro- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-butyrhydroxamsäure (VIIIb) 1,1 g reines DL-cis-5-Methyl-4-amino-3-isoxazolidinon (X) erhalten<sup>53)</sup>; Smp. ca. 160° (Zers.);  $\lambda_{\max} = 226 \mu$ ;  $\epsilon = 3820$  (in Wasser).

$C_4H_8O_2N_2$  (116,12) Ber. C 41,37 H 6,94% Gef. C 40,96 H 6,82%

## 2. Aus den Chloresther-hydrochloriden Va-HCl und VIIa-HCl.

a) In eine Lösung von 17,5 g NaOH in 37,5 cm<sup>3</sup> Wasser wurden bei -5° unter Rühren 10,4 g NH<sub>2</sub>OH-HCl und dann 17,4 g DL-threo- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -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 cm<sup>3</sup> Alkohol wurde 15 Min. auf 60° erwärmt, dann auf 0° gekühlt und vom Kochsalz abgenutscht. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und das DL-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 DL-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. Äthanol 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).

$C_4H_8O_2N_2$  (116,12) Ber. C 41,37 H 6,94% Gef. C 41,10 H 6,92%

d) Analog wurden aus 14,1 g L-threo- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -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).

$C_4H_8O_2N_2$  (116,12) Ber. C 41,37 H 6,94% Gef. C 41,18 H 7,01%

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. 4<sup>2)</sup>)).

a) 39 g DL- $\alpha$ -Carbobenzoxyamino- $\beta$ -mesyloxy-buttersäure-benzyloxyamid (aus Threonin) wurden in 2,2 l Feinsprit und 16 cm<sup>3</sup> 48-proz. HBr mit 2 g Pd-Schwarz hydriert. Über Nacht wurden 3,76 l H<sub>2</sub> aufgenommen. Nach der Cyclisation erhielt man 5,5 g IX (57%); Smp. ca. 160° (Zers.).

$C_4H_8O_2N_2$  Ber. C 41,37 H 6,94 N 24,13%  
(116,12) Gef. ,, 41,50 ,, 7,20 ,, 24,15%

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

$C_4H_8O_2N_2$  (116,12) Ber. C 41,37 H 6,94% Gef. C 41,16 H 6,80%

## C. DL-trans- und DL-cis-5-Äthyl-4-amino-3-isoxazolidinon (XIII und XIV).

a) Die Umsetzung von 21,6 g DL-threo- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-valeriansäure-äthylester-HCl (XII d-HCl) mit NH<sub>2</sub>OH 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 DL-trans-5-Äthyl-4-amino-3-isoxazolidinon (XIII); Smp. 165° (Zers.);  $\lambda_{\max} = 225 \mu$ ;  $\epsilon = 3460$  (in Wasser).

$C_5H_{10}O_2N_2$  (130,15) Ber. C 46,14 H 7,75% Gef. C 46,15 H 7,48%

b) 14 g rohes DL-erythro- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-valeriansäure-äthylester-HCl (XI d-HCl) ergaben nach der Umsetzung mit  $\text{NH}_2\text{OH}$  und  $\text{NaOH}$  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.  $171^\circ$  (Zers.);  $\lambda_{\text{max}} = 227 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon = 3400$  (in Wasser).

$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$  (130,15) Ber. C 46,14 H 7,75% Gef. C 45,94 H 7,84%

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

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

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$  Ber. C 49,98 H 8,39 N 19,43%  
(144,17) Gef. ,, 49,59 ,, 7,95 ,, 19,28%

b) Aus 7,55 g rohem DL-erythro- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-capronsäure-äthylester-HCl (XIIi-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.  $160^\circ$  (Zers.);  $\lambda_{\text{max}} = 227 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon = 3650$  (in Wasser).

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$  Ber. C 49,98 H 8,39 N 19,43%  
(144,17) Gef. ,, 50,19 ,, 8,08 ,, 19,33%

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

a) In die auf  $-3^\circ$  abgekühlte Lösung von 44 g Natriumhydroxyd in  $190 \text{ cm}^3$  Wasser und  $20 \text{ cm}^3$  Methanol wurden unter gutem Rühren zuerst 26 g Hydroxylamin-HCl und hierauf in der Kälte 66 g DL-threo- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor- $\beta$ -phenyl-propionsäure-äthylester-HCl (XII n-HCl) portionenweise eingetragen. Man liess noch 3 Std. bei  $0^\circ$  und anschliessend 1 Std. bei  $30^\circ$  weiterrühren. Nach erneutem Abkühlen auf  $-5^\circ$  wurde mit alkoholischer Salzsäure auf pH 6 gestellt, dann sofort mit 22 g Diäthylamin versetzt, wobei das pH ca. 9 erreichte. Nach Zusatz von  $400 \text{ cm}^3$  Alkohol wurde 15 Min. auf  $60^\circ$  erwärmt, auf  $0^\circ$  gekühlt und vom Natriumchlorid abgenutscht. Das Filtrat wurde im Vakuum auf ca.  $40 \text{ cm}^3$  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.  $30 \text{ cm}^3$ ). Man liess über Nacht bei  $0^\circ$  stehen, nutschte 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  $200^\circ$  ohne zu schmelzen.

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$  Ber. C 60,66 H 5,66 N 15,72%  
(178,19) Gef. ,, 60,38 ,, 5,33 ,, 15,87%

b) Eine auf  $-3^\circ$  abgekühlte Lösung von 87,5 g Natriumhydroxyd in einem Gemisch von  $35 \text{ cm}^3$  Wasser und  $350 \text{ cm}^3$  Methanol wurde mit einer Lösung von 52 g Hydroxylamin-HCl in  $15 \text{ cm}^3 \text{ H}_2\text{O}$  und  $150 \text{ cm}^3$  Methanol versetzt<sup>54</sup>). Unter gutem Rühren wurde portionenweise bei  $0^\circ$  132 g DL-erythro- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor- $\beta$ -phenyl-propionsäure-äthylester-HCl (XI n-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.  $160$ – $163^\circ$ .

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$  Ber. C 60,66 H 5,66 N 15,72%  
(178,19) Gef. ,, 60,38 ,, 5,64 ,, 15,90%

<sup>54</sup>) 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 heissen:

$$A = RT \frac{(\gamma_e - \gamma_0)^2}{\gamma_0(1 - \gamma_0)}, \quad \text{anstatt} \quad A = RT \frac{\gamma_0(1 - \gamma_0)}{(\gamma_e - \gamma_0)^2}.$$

*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 heissen:  $e_0$ , anstatt:  $1_0$ .

---