

Synthese des DL-4-Amino-3-isoxazolidons sowie seiner D-Form, des natürlichen Cycloserins

Von

H. Bretschneider und W. Vetter

(Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Innsbruck)

(Eingegangen am 31. August 1959)

Ausgehend vom Brom-dimethylacetal wird über den DL- β -Diphenylmethylenaminoxy- α -aminopropionsäureester (III) der bekannte DL- β -Aminoxy- α -aminopropionsäureester (II) gewonnen. In neu bearbeiteter Cyclisierungsreaktion wurde DL-Cycloserin (I) erhalten, dessen Stabilität in Abhängigkeit vom Medium studiert wurde. Der aus (III) durch optische Spaltung zugängliche (—)-drehende Antipode wurde in ähnlichem Synthesegang in natürliches D-Cycloserin (I) übergeführt.

Die ersten fast gleichzeitigen Mitteilungen^{1, 2} im Jahre 1955 über die Isolierung eines neuen, von einer Streptomycesart produzierten Antibioticums stammen von zwei amerikanischen Arbeitskreisen; man verdankt diesen Autoren auch die Konstitutionsaufklärung, die zur Annahme der Struktur eines D-4-Aminoisoxazolidons-(3) (I) führte, das später den Namen Cycloserin erhielt. Die erste Synthese³ des DL-(I) und dessen Spaltung, die ebenfalls in einem der beiden Arbeitskreise gelang, bestätigte die angenommene Konstitution des Naturproduktes als D-(+)-(I).

In einer Kurzmitteilung⁴ wurde 1958 über eine in diesem Institut

¹ F. A. Kuehl jr., F. J. Wolf, N. R. Trenner, R. L. Peck, E. Howe, B. D. Hunnewell, G. Downing, E. Newstead und K. Folkers, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2344 (1955).

² Ph. 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 und H. R. Sullivan, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2345 (1955).

³ Ch. H. Stammer, A. N. Wilson, F. W. Holly und K. Folkers, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2346 (1955); dieselben und C. F. Spencer und F. W. Bachelor, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 3236 (1957).

⁴ H. Bretschneider und W. Vetter, Mh. Chem. **89**, 625 (1958).

schon 1956 aufgefundene neue Synthese des DL-(I) berichtet. In der Zwischenzeit wurden von verschiedenen anderen Arbeitskreisen mehrere neue Synthesen des Antibioticums mitgeteilt^{5, 6, 7} und die Verbindung als Tuberkulostaticum in den Handel gebracht. Abweichend von genannten Synthesen^{3, 5, 6, 7}, die als Startmaterial Serin oder dem Serin mehr oder weniger verwandte Propionsäurederivate benützen, schließt die hier ausführlich zu schildernde Synthese des (I) jene der C₃-Aminosäure in sich ein. Sie nimmt ihren Ausgang vom leicht erhältlichen Brom-dimethylacetal.

Synthese des β -Aminoxy- α -aminopropionsäuremethylesters (II)

Die erste Stufe der Synthese, die Alkylierung von Benzophenonoxim mit Bromacetaldehyd-acetal, gelang durch 20stdg. Rückflußerhitzen des Natriumsalzes des Oxims in alkohol. Lösung in über 90% Ausbeute. Nach Angaben von *Brady* und *Chokshi*⁸ war jedoch zu befürchten, daß die Reaktion nicht einheitlich verlaufen, sondern in größerer Menge neben dem O-Alkylderivat die entsprechende N-Alkylverbindung entstehen würde. N-Alkylderivate können infolge ihrer polaren Struktur leicht vom gewünschten O-Alkylprodukt abgetrennt werden⁹. Überraschenderweise konnte nie eine Spur dieses Körpers entdeckt werden. Die erhaltene Substanz (VII) war ein Öl, das sich in kleinen Mengen zur Analyse im Vakuum destillieren ließ, sonst aber stets als Rohmaterial für die weitere Umsetzung verwendet wurde (Vers. 1).

Da es nicht möglich ist, ein Acetal durch eine *Strecker*-Synthese direkt in das entsprechende Aminonitril umzuwandeln, war es nötig, die Aldehydgruppe freizulegen. Die dafür anzuwendende saure Hydrolyse kann jedoch auch die Oximgruppe erfassen. Es mußte also versucht werden, in einer partiellen Hydrolyse, unter Schonung der Oximgruppierung, das Acetal zu verseifen. Zu diesem Zweck wurde in einer Reihe von Experimenten die Einwirkung mehrerer Säuren unter verschiedenen Bedingungen untersucht.

Einen Einblick in die Ergebnisse dieser Versuche, die stets ein Gemisch von Ausgangsmaterial [Acetal, VII], Aldehyd (VI), Benzophenon und evt.

⁵ N. K. Kochetkov, R. M. Khomutov und M. Ya. Karpeiskii, C. A. **51**, 9587g (1957).

⁶ Pl. A. Plattner, A. Boller, H. Frick, A. Fürst, B. Hegedüs, H. Kirchensteiner, St. Majnoni, R. Schläpfer und H. Spiegelberg, Helv. chim. acta **40**, 1531, (1957).

⁷ J. Smrť, J. Beranek, J. Sicher und F. Šorm, Coll. Czech. Chem. Comm. **22**, Nr. 1, 262 (1957).

⁸ O. L. Brady und N. M. Chokshi, J. Chem. Soc. [London] **1929**, 2271.

⁹ L. Semper und L. Lichtenstadt, Ber. dtsch. chem. Ges. **51**, 933 (1918).

Benzophenonoxim] hervorbrachten, das nur sehr umständlich chromatographisch quantitativ zu zerlegen war, gestattete die Anwendung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Dieses Reagens lieferte im Gegensatz zu den anderen gebräuchlichen Aldehydreagentien schön kristallisierte Derivate, deren günstige Löslichkeitsverhältnisse eine annähernd quantitative Abtrennung des gewünschten Derivates von (VI) ermöglichten. Das zur Darstellung der Dinitrophenylhydrazone nötige stark saure Medium beeinträchtigt den Rückschluß auf die Partialhydrolyse-versuche nur wenig, weil die gebildeten Derivate sehr rasch fast quantitativ aus dem Reaktionsmedium ausfallen.

Schließlich erhielt man mit einer Ausbeute von 80—90% den Aldehyd (VI) als zähflüssiges, nicht destillierbares Öl, das stets ohne weitere Reinigung verarbeitet wurde (Vers. 2).

Zum Aufbau des Aminonitrils (IV) wurde der Aldehyd (VI) verschiedenen Varianten der *Strecker*-Synthese unterworfen, deren Ergebnisse kurz mitgeteilt seien:

Als erste Methode wurde die nach *Stadnikoff* und *Zelinsky*¹⁰ angewandt, die bei Verwendung von Kaliumcyanid und Ammonchlorid in einem Schritt das Aminonitril liefern sollte. Tatsächlich wurde ein basisches Produkt erhalten, dessen Ausbeute aber mit weniger als 20% d. Th. völlig unbefriedigend war. — Ein bedeutend günstigeres Ergebnis brachte ein Versuch, nach *Urech*¹¹ mittels — aus Kaliumcyanid und Essigsäure im Reaktionsgemisch erzeugter — Blausäure das Hydroxynitril (V) und daraus durch Einwirkung einer konz. Ammoniaklösung nach *Tiemann*¹² das gewünschte (IV) zu gewinnen. Die Ausbeute lag bei etwa 50%. — Um eine weitere Verbesserung zu erreichen, wurde der Umweg über die Bisulfitverbindung untersucht. Dabei zeigte sich sogleich, daß der Aldehyd (VI) zwar eine kristalline Bisulfitverbindung lieferte, deren Isolierung und Reinigung jedoch infolge ihrer äußerst geringen Stabilität unmöglich war. Die aus einer ätherischen Lösung des Aldehyds (VI) durch Schütteln mit konz. Bisulfitlösung hergestellte Bisulfitverbindung wurde bereits durch Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Wasser sofort vollständig zerlegt. Trotzdem wurde der Versuch unternommen, nach *Knoevenagel*¹³-*Bucherer*¹⁴ die nicht isolierte Bisulfitverbindung mit konz. wäßrigem Ammoniak umzusetzen und hierauf mit KCN zum Aminonitril (IV) zu kommen. Die Ausbeute an basischem Material war jedoch sehr gering. Dafür war in der Neutralfraktion Ausgangsmaterial (Aldehyd VI) in großer Menge nachweisbar. Dies läßt den Schluß zu, daß der Umsatz der Hydroxybisulfit- zur Aminobisulfit-gruppe mißlang und statt dessen die Verseifung zum Aldehyd (VI) eintrat.

Schließlich wurde in Umkehr der Schrittfolge ein weiterer Versuch mit der Bisulfitverbindung nach *Meister*¹⁵ durchgeführt, indem die mit überschüssiger Natriumbisulfitlösung hergestellte, nicht isolierte Bisulfit-

¹⁰ N. Zelinsky und G. Stadnikoff, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 1725 (1906).

¹¹ F. Urech, Ann. Chem. **164**, 255 (1872).

¹² F. Tiemann, Ber. dtsch. chem. Ges. **13**, 381 (1880).

¹³ E. Knoevenagel, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4073 (1904).

¹⁴ H. Bucherer, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4510 (1904).

¹⁵ O. Meister, Ber. dtsch. chem. Ges. **4**, 980 (1871).

verbindung mit einem noch größeren Überschuß an konz. Natriumcyanidlösung umgesetzt und schließlich das isolierte Hydroxynitril (V) mit flüssigem Ammoniak in das Aminonitril (IV) übergeführt wurde. Mit einer Ausbeute von 55% erwies sich dieser Versuch als der beste. Die Isolierung des Aminonitrils (IV) gelang am besten über sein in Wasser schwer lösliches Hydrochlorid (Vers. 3).

Untersuchungen über den beträchtlichen Ausbeuteschwund auf dieser Synthesestufe führten zu dem Ergebnis, daß zwar die Umsetzung der Aldehydgruppe zur Aminonitrilgruppe, abgesehen von dem Versuch nach *Koevenagel-Bucherer*, stets annähernd quantitativ verlief, daß jedoch an der Oximäthergruppierung durch den Ammoniak eine Abspaltung von Benzophenonoxim sowie eine Zerlegung des Oxims (Aminolyse) unter Benzophenonbildung auftrat. Diesen beiden Nebenreaktionen ist die schlechte Ausbeute hauptsächlich zuzuschreiben.

Vom Aminonitril ausgehend, sind zwei Wege denkbar, zu dem gewünschten Aminoester (III) vorzustoßen, die dieselben Reaktionsschritte, jedoch in umgekehrter Reihenfolge enthalten:

a) Abspaltung von Benzophenon aus dem Aminonitril (IV) und Bildung des Esters (II) aus dem verbliebenen Restmolekül.

b) Überführung des Aminonitrils (IV) in den Ester (III) mit folgender Abspaltung von Benzophenon.

Es wurde Route b) eingeschlagen, um den zu erwartenden Trennschwierigkeiten bei der Befreiung des labilen Esterbishydrochlorides (II) vom entstehenden NH_4Cl aus dem Wege zu gehen.

Nachdem ein Versuch, über das entsprechende Hydantoin¹⁶ zum Ester (II) zu gelangen, infolge Abspaltung von Benzophenonoxim mißlungen war, wurde versucht, durch den Umsatz des Nitrils (IV) in methanolischer HCl, der etwas Wasser zugesetzt wurde, direkt den Ester (III) zu erhalten¹⁷. Der Versuch ergab eine Maximalausbeute von 70%, wenn der Wassergehalt der Lösung sehr gering war. Das als Zwischenprodukt entstehende Amid-hydrochlorid (VIII) fiel bereits nach kurzem Rückflußerhitzen aus dem Reaktionsgemisch aus, ging aber im Laufe einiger Stdn. wieder vollständig in Lösung (Vers. 4). Als Nebenprodukt der Esterbildung war erwartungsgemäß Benzophenon in einer den Ausbeuteverlust deckenden Menge festzustellen.

Die Estergruppe von (III) ist wie die aller Aminosäureester gegen Alkali sehr empfindlich. Durch kurzes Schütteln des Esters (III) mit verd. Natronlauge bei 20° entsteht die entsprechende Aminosäure (IX) (Vers. 5).

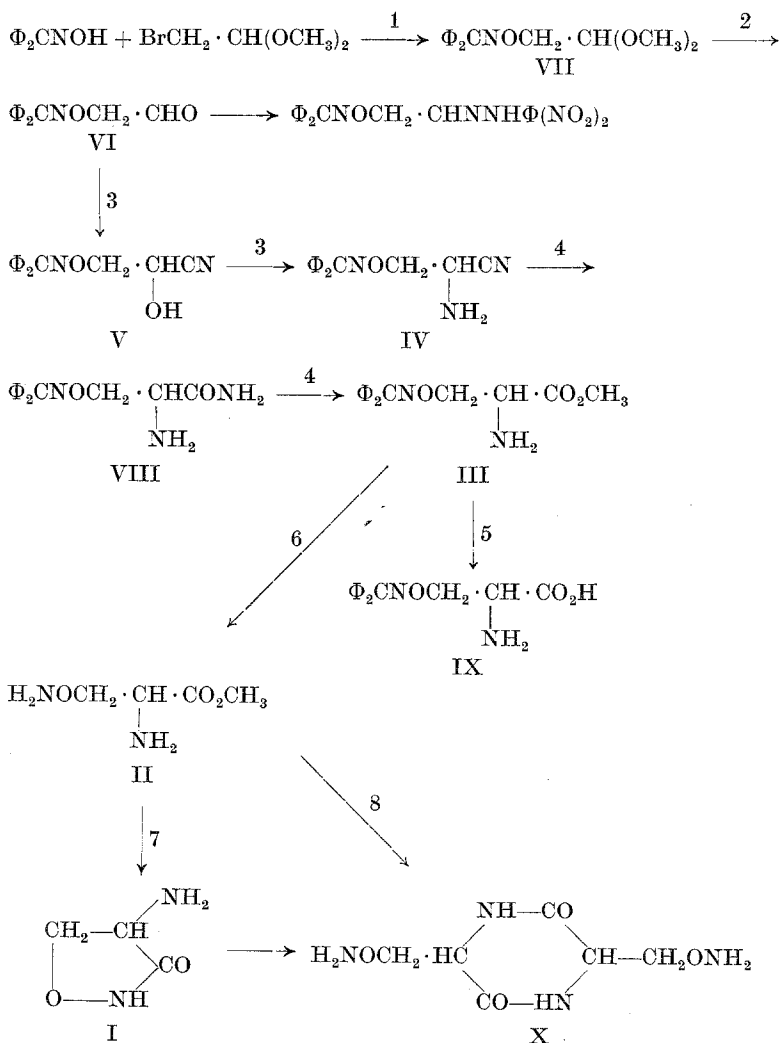
Zur möglichst rationellen Gewinnung des Aminosäureesters (II) war

¹⁶ *H. Th. Bucherer* und *W. Steiner*, J. prakt. Chem. [2] **140**, 309 (1934).

¹⁷ *Org. Synth.*, Coll. Vol. II, 310.

es nötig, aus (III) Benzophenon hydrolytisch abzuspalten, ohne daß am Restmolekül eine weitere Veränderung eintrat. Hierzu standen grundsätzlich nach den Erfahrungen der vorhergehend beschriebenen Synthesestufen zwei Möglichkeiten zur Verfügung: Entweder konnte das Oxim durch eine saure Verseifung gespalten werden, wobei jedoch auch die Estergruppierung in Mitleidenschaft gezogen würde, oder man konnte versuchen, durch ein Carbonylreagens das Benzophenon aus dem Oxim abzuspalten. Die Verfolgung der Bildung des Esters (II) in diesen Ver-

Formelübersicht



suchen war durch seine bekannte Cyclisierung durch Alkali zu Cycloserin und dessen von *L. R. Jones*¹⁸ beschriebene Farbreaktion mit Natriumnitroprussiat quantitativ leicht möglich.

In Versuchen zur Ablösung des Benzophenons mit Hydrazin und Dinitrophenylhydrazin entstanden zwar die entsprechenden Benzophenonderivate, doch wurde unter den erforderlichen Bedingungen das Restmolekül offenbar so weit verändert, daß nach Alkalibehandlung kein Cycloserin mehr colorimetrisch nachweisbar war.

Auf dem anderen Wege der sauren Ablösung des Benzophenonrestes wurde zunächst vergeblich versucht, mit schwefeliger Säure¹⁹ oder verd. Salzsäure Benzophenon aus dem Oxim abzuspalten. Erst die Anwendung von konz. Salzsäure führte zum Erfolg. Mit diesem Mittel war es möglich, binnen weniger Minuten das Benzophenon annähernd quantitativ abzuhydrolysieren und das Dihydrochlorid des Esters (II) zu gewinnen, unter der Voraussetzung, daß nach der Salzsäureeinwirkung eine Nachveresterung durchgeführt wurde (Vers. 6).

Die Cyclisierung des Esters (II) zu Cycloserin (I) sowie Beobachtungen über die Stabilität des letzteren

Die Cyclisierung des Esters (II) ist als letzte Stufe der Synthese von *Stammer et al.*³ sowie in den Arbeiten zur Strukturermittlung des Cycloserins zuerst beschrieben worden^{1, 2}. Daraus geht hervor, daß der Umsatz mit wäßrigem Alkali erzielbar ist. In der Synthese von *Kochetkov et al.*⁵ wird die Cyclisierung mit methanol. Kalilauge vollzogen. Die anderen bekannten Synthesen nehmen ihren Weg nicht über den Ester (II), sondern über β -Chlor- α -amino-propionhydroxamsäure oder deren Derivate, die ebenfalls mit Alkali zu Cycloserin umgewandelt werden können. Während diese Art des Ringschlusses durch *Plattner et al.*⁶ unter Anwendung verschieden $\ddot{e}$ r Basen in mehreren Lösungsmitteln genau untersucht wurde, liegen über die hier erforderliche Cyclisierungsreaktion des Esters (II) nur spärliche Angaben vor. Bei allen Synthesen sowie der Gewinnung des Cycloserins aus Kulturfiltraten stellt die Reinisolierung dieser Verbindung aus Lösungen infolge ihrer Ampholytnatur, Wasserlöslichkeit und Labilität ein Problem vor. Drei Möglichkeiten zur Bewältigung dieses Problems wurden aufgefunden: Die Anwendung von Ionenaustauschern oder die Fällung am isoelektrischen Punkt entweder aus methanol. Lösung oder aus wäßriger Lösung mit Äthanol.

Zum näheren Studium dieses letzten Syntheseschrittes wurde zunächst eine Reihe von Versuchen angestellt, die zeigen sollten, welche Basen und welche Reaktionsmedien für die Cyclisierung von (II) tauglich sind, wobei die Ausbeuten colorimetrisch bestimmt wurden. Als Lösungsmittel wurden Wasser und Alkohol, als Basen neben Natronlauge Natriumalkoholat und die Quartärbase Triton-B sowie die Amine Piperidin und Triäthylamin eingesetzt. Das Ergebnis war, daß Natriumalkoholat und Triton-B in alkohol. Lösung dieselbe Ausbeute (über 90% d. Th.) lieferten, wie sie wäßrige Natronlauge hervorbrachte. Piperidin und Triäthylamin erwiesen sich in Wasser als nur

¹⁸ *L. R. Jones*, *Analyt. Chem.* **28**, 39 (1956).

¹⁹ *W. Gluud*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **48**, 422 (1915).

wenig schlechtere Cyclisierungsmittel, während sie hingegen in alkohol. Lösung nur etwa 20–30% der mit den starken Basen erreichten Ausbeuten hervorbrachten.

Außerdem zeigte sich in diesen Versuchen, daß die Maximalausbeute in allen Fällen nach weniger als 10 Min. erreicht war. Sie blieb dann mehrere Stunden lang konstant, was die bereits von anderer Seite festgestellte Stabilität von Cycloserin in alkalischer Lösung bestätigt².

Die Konzentration des Esters (II) sowie die der Basen scheinen auf die Ausbeute keinen Einfluß zu haben, solange ein Überschuß von wenigstens 30 Mol% an Base vorhanden ist (höchste untersuchte Esterkonzentration: 0,02 m).

Aus diesen Versuchen sowie Erwägungen über die Löslichkeit des Cycloserins, der verwendeten Basen und ihrer nach Neutralisation entstehenden Salze ging hervor, daß die günstigsten Ergebnisse durch eine Cyclisierung mit alkohol. Triton-B und anschließende Fällung des Cycloserins mit Eisessig zu erzielen wären.

Das Experiment rechtfertigt diese Annahme: Bei einer colorimetrisch gemessenen Ausbeute von 96% d. Th. betrug die tatsächlich erhaltene Menge an kristallisiertem reinem Cycloserin 71% (Vers. 7).

Unter den auf diese Weise ausgeführten Ansätzen traten immer wieder solche auf, aus denen eine Cycloserincharge erhalten wurde, die sehr stark verunreinigt war und sogar solche, deren Reaktionsprodukt (I) nur in geringer Menge enthielt. Diese Beobachtungen sowie die in der Arbeit von *Hidy et al.*² beschriebene Tendenz des Cycloserins, sich in Lösung zu 3,6-Diaminoxymethyl-2,5-diketopiperazin (X) zu dimerisieren, führten zu dem Verdacht, daß unter dem Einfluß der zugesetzten Essigsäure das in der alkalischen Lösung gebildete Cycloserin (I) wieder umgebaut wurde, und zwar zu (X). Um diese Annahme zu überprüfen, wurde die Einwirkung von Essigsäure und Chlorwasserstoff auf Cycloserin in alkoholischer Lösung colorimetrisch untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß innerhalb weniger Stunden eine deutliche Verringerung der Cycloserinmenge stattfand, wobei sich die Geschwindigkeit der Abnahme des Gehaltes mit steigender Essigsäurekonzentration erhöhte (in 0,07 m Essigsäure in 8 Stdn. Abnahme von 100 auf 72%, in 0,4 m Essigsäure in 8 Stdn. von 100 auf 46%). Chlorwasserstoff hingegen verursachte erst in 0,4 m Konzentration innerhalb 8 Stdn. eine merkliche Konzentrationsabnahme (von 100 auf 82%), während Konzentrationen von 0,1 m und 0,2 m in dieser Zeit keine merkbare Gehaltsverminderung bewirkten.

Es zeigte sich also, daß paradoxerweise Essigsäure im Gegensatz zu Chlorwasserstoff (in niedriger Konzentration) imstande ist, Cycloserin in alkohol. Lösung zu verändern (zwecks Platzeinsparung sei auf die Wiedergabe einer elektronentheoretischen Deutung dieser Befunde verzichtet).

Aus präparativen Versuchen, in denen der Ester (II) wie für die Herstellung des Cycloserins oben beschrieben, zunächst mit Triton-B behandelt und dann mit überschüssiger Essigsäure stehen gelassen wurde,

konnte tatsächlich reines Diketopiperazin (X) in etwa 70% Ausb. erhalten werden (Vers. 8). Auch direkt aus Cycloserin gelang die Bildung des Diketopiperazins durch Einwirkung von Essigsäure in alkohol. Lösung.

Zur Gewinnung von reinem Cycloserin nach diesem Verfahren ist es daher zweckmäßig, die Fällung mit Essigsäure möglichst rasch und mit geringem Überschuß an Eisessig vorzunehmen, während entgegengesetzte Verhältnisse zum Diketopiperazin (X) führen. Die Verwendung von Chlorwasserstoff statt Eisessig ist aber mit dem Nachteil behaftet, daß hier eine genaue Einstellung des isoelektrischen Punktes von Cycloserin nötig ist, um die Hydrochloridbildung von (I) zu vermeiden.

Synthese des natürlichen optischen aktiven Cycloserins [D-(+)-4-Aminoisoxazolidons-(3)]

In der Arbeit von *Stammer et al.*³ wird die Gewinnung von D-Cycloserin aus dem synthetisch hergestellten rac. Cycloserin mit D-Weinsäure als saures Tartrat und die anschließende Isolierung der freien Base über Ionenaustauscher beschrieben.

Hier sollte versucht werden, die Racematspaltung bereits auf einer Zwischenstufe der Synthese durchzuführen und den Aufbau des D-Cycloserins mit optisch aktivem Material zu vollenden. Als günstigstes Zwischenprodukt kam für die Spaltung der Ester (III) in Frage, da erstens seine Basizität ausreichend und zweitens seine Lipophilie im Hinblick auf die Isolierung aus den Ansätzen zur Racematspaltung günstig sind. Auf dem weiteren Weg der Synthese war höchstens auf der letzten Stufe durch das stark alkalische Triton-B eine Racemisierung zu befürchten. Ein Versuch zeigte jedoch, daß unter den angewandten Bedingungen innerhalb von 20 Stdn. keine Abnahme der optischen Aktivität des Cycloserins eintrat.

Nach vergeblichen Versuchen, aus racem. (III) mit D-Weinsäure und mit D-Campfersäure kristallisierte Salze zu erzeugen, gelang es, mit D-Dibenzoylweinsäure in etwa 25% Ausbeute ein saures Salz zu gewinnen, das sich in das Hydrochlorid von (III) umwandeln ließ, dessen $[\alpha]_D^{20} = -19,6^\circ$ betrug (Vers. 9).

Die weitere Verarbeitung dieses Materials nach dem beim Racemat dargestellten Verfahren lieferte schließlich ein D-Cycloserin in 94proz. optischer Reinheit (Vers. 10).

Die Racemisierung des aus den Mutterlaugen der optischen Spaltung gewonnenen optisch unreinen Esters (III) gelang bei Verwendung von Na-Äthylat als Katalysator bei 20° innerhalb einer Stunde, wobei allerdings teilweise Umesterung des Methylesters (III) eintrat. Bei Verwendung von Na-Methylat war für die Racemisierung ein Mehrfaches an Zeit nötig, doch genügte es auch in diesem Fall, das Reaktionsgemisch bei 20° stehen zu lassen.

Es ist uns eine angenehme Pflicht der Direktion der Firma Merck, Sharp & Dohme, Rahway, USA, insbesondere Herrn Direktor Dr. K. Folkers für verschiedentliche Hilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit auch an dieser Stelle zu danken.

Experimenteller Teil

Versuch 1: *Diphenylmethylenaminoxy-acetaldehyd-dimethylacetal* (VII)

50,0 g (0,254 Mol) Benzophenonoxim²⁰ wurden in einer Lösung von 5,84 g (0,254 Mol) Na in 200 ml absol. Alkohol gelöst. Nach Zugabe von 47 g (0,278 Mol) Bromacetaldehyd-dimethylacetal²¹ wurde 24 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Dann wurde der Alkohol im Vak. weitgehend entfernt, der Rückstand auf 250 ml Wasser und ebensoviel Äther verteilt, die Wasserschicht abgelassen und mit 50 ml Äther nachgeschüttelt. Die vereinigten Ätherphasen wurden 2mal mit Wasser gewaschen, hierauf mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Nachdem die Reste des Äthers im Vak. entfernt worden waren, wurde das erhaltene Öl in 250 ml Petroläther (Sdp. 40–70°) gelöst und mit Benzophenonoxim angeimpft, von welchem nach 24stdg. Stehen bei 20° 2,6 g isoliert werden konnten. Dann wurde der Petroläther abdestilliert und der Rückstand noch 2 Stdn. am siedenden Wasserbad im Vak. belassen, um die Reste von flüchtigen Substanzen zu vertreiben. Es blieben 66,5 g goldgelbes, dickflüssiges Öl (VII), $n_D^{20} = 1,5700$, Ausb. 92% d. Th. Für die weiteren präparativen Versuche wurde stets Rohmaterial mit Brechungsindices zwischen 1,5660 und 1,5700 eingesetzt.

Zur Analyse wurden 5 g des rohen Öls ($n_D^{20} = 1,5669$) im Kugelrohr bei 140° 2mal rasch destilliert ($n_D^{20} = 1,5690$).

C₁₇H₁₉NO₃ (285,33). Ber. C 71,56, H 6,71. Gef. C 71,66, H 6,70.

Die Substanz ist mit den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln unbegrenzt mischbar.

Versuch 2: *Diphenylmethylenaminoxy-acetaldehyd* (VI)

66,5 g (0,23 Mol) rohes Diphenylmethylenaminoxy-acetaldehyddimethylacetal (VII) wurden mit 200 ml Schwefelsäure ($d = 1,67$, 77%) vereinigt und 12 Min. bei Zimmertemp. geschüttelt. Die dabei entstandene tiefbraune, homogene Lösung wurde in 800 ml Wasser gegossen, wobei eine viskose, weiße Masse ausfiel, die in 400 ml Äther aufgenommen wurde. Die wäßrige Schicht wurde abgelassen, mit 50 ml Äther nachgeschüttelt und die Ätherphasen vereinigt. Nach zweimaligem Waschen mit Wasser und Klärung mit festem NaCl wurde der Äther abdestilliert und schließlich im Vak. völlig entfernt, ohne aber das zurückbleibende Öl für längere Zeit höheren Temperaturen auszusetzen. Es blieb schließlich ein zäher, klarer, brauner Honig, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte und sich beim Versuch einer Destillation im Kugelrohr über 100° unter heftiger Gasentwicklung und Braunfärbung langsam zersetzte. Da eine einfache Reinigung der Substanz nicht möglich war, wurde stets das so gewonnene Rohprodukt zu den weiteren Versuchen eingesetzt.

Die Substanz ist löslich in allen gebräuchlichen organischen Lösungs-

²⁰ Org. Synth., Coll. Vol. II, 70.

²¹ R. Wizinger und Y. Al-Attar, Helv. chim. acta **30**, 197 (1947).

mitteln, außer Petroläther, wo die Löslichkeit im Gegensatz zum Acetal (VII) gering ist.

Dinitrophenylhydrazon: Der rohe Aldehyd (VI) wurde in Methanol gelöst, mit geringem Überschuß an DNPH, gelöst in Methanol/Salzsäure konz. (10:1 Vol-%), versetzt und der nach kurzem Stehen ausgefallene Niederschlag abgesaugt.

Zur Analyse wurde zweimal aus Methanol umkristallisiert; Schmp. 125 bis 126° (Gleichgewicht).

$C_{21}H_{17}N_5O_5$ (419,39). Ber. N 16,70. Gef. N 16,69.

Vers. 3: β -Diphenylmethylenaminoxyl- α -aminopropionitrilchlorhydrat (IV · HCl)

Der aus 64 g (0,22 Mol) rohem Acetal (VII) gewonnene rohe Diphenylmethylenaminoxyl-acetaldehyd (VI) wurde mit 30 ml Äther vermischt, eine Lösung von 63 g (0,61 Mol) $NaHSO_3$ in 93 ml Wasser zugesetzt und solange geschüttelt, bis aus der zunächst entstandenen Emulsion ein steifer Kristallbrei geworden war. Dann wurde eine Lösung von 40 g (0,82 Mol) NaCN in 60 ml Wasser auf die feste Masse geschüttelt, diese mit einem Glasstab grob zerteilt und anschließend heftig gerührt, bis alles feste Material aus dem Reaktionsgemisch verschwunden war (1 Stde.). Um die geringe Reaktionswärme abzuführen, genügte es, das Gefäß zeitweilig in kaltes Wasser zu tauchen. Nach beendeter Reaktion wurde das Gemisch in 800 ml Wasser gegossen und mit 400 ml Äther ausgeschüttelt. Die Wasserphase wurde abgelassen und die Ätherschicht 2mal mit gesätt. Kochsalzlösung gewaschen. Nach darauf folgender Klärung mit festem NaCl wurde der Äther verdampft, das zurückbleibende Öl in 100 ml absol. Benzol gelöst und zur azeotropen Entwässerung wieder eingedampft. Nachdem diese Operation wiederholt und anschließend das Benzol im Vak. bei etwa 50° Badtemp. vollständig entfernt worden war, blieb ein gelbbraunes Öl, das nicht kristallisierte [Rohprodukt von β -Diphenylmethylen-aminoxyl- α -oxypropionitril (V)].

Die gesamte Menge des Öls wurde in zwei Portionen weiterverarbeitet. Die Masse wurde mit dem gleichen Volumen absol. Methanol verdünnt, die doppelte Menge flüssiger Ammoniak zugemischt und die Lösung 5 Tage im Autoklaven bei Zimmertemp. stehen gelassen. Dann wurde nach Ablassen des Ammoniaks das schwarzbraune Reaktionsgemisch in 100 ml Äther gelöst, mit Kohle geschüttelt, filtriert und zur Vertreibung des restlichen Ammoniaks im Vak. eingedampft. Hierauf wurde der Rückstand erneut in 150 ml Äther aufgenommen, einmal mit 30 ml Wasser gewaschen und mit 50 ml verd. HCl (1 Vol. konz. HCl:2 Vol. H_2O) ausgeschüttelt. Das dabei ausfallende schwere, dunkle Öl wurde samt der wäßrigen Schicht abgelassen, die Ätherphase noch 2mal mit je 10 ml der oben erwähnten Salzsäure nachgeschüttelt und die salzsauren Phasen vereinigt. Um die durch das ausfallende Öl aus dem Äther mitgerissenen Neutralstoffe möglichst vollständig von dem gewünschten Hydrochlorid abzutrennen, wurde das Wasser-Öl-Gemisch mit 50 ml Äther versetzt, angeimpft und durch heftiges Schütteln eine feinkörnige Kristallisation des Öls erreicht. Die Kristallmasse wurde abgesaugt, gut abgepreßt und 2mal mit je 30 ml Äther gewaschen. Nach Trocknung im Vak. über Ätzkali wurden 19,1 g [56% d. Th., auf das eingesetzte rohe (VII) bezogen] fast weiße, kristalline Substanz (IV · HCl) erhalten.

Zur Analyse wurde sie 3mal aus einer Mischung von absol. Tetrahydrofuran und Petroläther umkristallisiert, Schmp. 151–154° (unt. Zers.).

$C_{16}H_{16}ClNO_3$ (301,77). Ber. N 13,93, Cl 11,76. Gef. N 13,95, Cl 11,56.

Das Salz ist leicht löslich in Methanol, etwas weniger in Alkohol. Durch Zusatz von absol. Äther ist es aus diesen Mitteln kristallin zu fällen, allerdings mit einem anscheinend wechselnden Gehalt an Kristallalkohol, wie der sehr unscharfe Schmp. von 70—90° und eine nicht auf stöchiometrische Verhältnisse stimmende Analyse andeuten.

Die Löslichkeit in Wasser ist gering, außerdem tritt teilweise Hydrolyse und damit verbundene Ausfällung der Base (IV) ein. Die Base ist ölig und in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, Petroläther ausgenommen, löslich.

Benzoylderivat von (IV): Die Verbindung wurde nach *Schotten-Baumann* in 95proz. Rohausbeute dargestellt. Zur Analyse wurde das Produkt 2mal aus einer Mischung von Dioxan und Wasser umgefällt. Weiße Kristalle, Schmp. 160—162° (unt. Zers.).

$C_{23}H_{19}N_3O_2$ (369,41). Ber. N 11,38. Gef. N 11,43.

Acetylderivat von (IV): Das Derivat wurde durch kurzes Erhitzen der Base (IV) mit Essigsäureanhydrid am Wasserbad in 93proz. Rohausbeute gewonnen. Zur Analyse wurde die Substanz aus Methanol-Wasser umkristallisiert; Schmp. 95—97° (Gleichgewicht).

$C_{18}H_{17}N_3O_2$ (307,34). Ber. N 13,67. Gef. N 13,53.

Versuch 4: β -Diphenylmethylenaminoxymethyl- α -aminopropionsäuremethylester (III)

20,0 g (0,066 Mol) rohes β -Diphenylmethylenaminoxymethyl- α -aminopropionitrilhydrochlorid [(IV) · HCl] wurden in 60 ml absol. Methanol gelöst, 60 ml bei Zimmertemp. mit HCl gesättigtes Methanol zugesetzt und am Rückfluß erhitzt. Dabei kristallisierte nach kurzer Zeit so viel Substanz [(VIII) · HCl] aus, daß das ganze Reaktionsgemisch von einem festen Kristallkuchen durchsetzt war. Es wurde solange am Rückfluß erhitzt, bis diese Kristallmasse verschwunden war und einer geringen Menge neu ausgefallenem Ammoniumchlorid Platz gemacht hatte (24 Stdn.).

Dann wurde der Alkohol größtenteils verdampft und der Rückstand in 600 ml Wasser und 150 ml Äther verteilt. Die Wasserphase wurde mit 100 ml Äther nachgeschüttelt, mit Kohle entfärbt, mit $NaHCO_3$ alkalisiert und die dabei entstehende Fällung in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen der Ätherlösung wurde eingedampft und das zurückbleibende Öl in 15 ml absol. Methanol gelöst, Äther-Salzsäure bis zur sauren Reaktion zugesetzt und durch Kratzen die Kristallisation eingeleitet. Nach Zusatz von 60 ml absol. Äther wurde das Kristallisat abgesaugt, mit absol. Äther gewaschen und im Vak. über festem KOH getrocknet; 14,4 g, Ausb. 65% d. Th. Dieses Material war für die weiteren Umsetzungen rein genug.

Zur Analyse wurde die Substanz einige Male aus absol. Methanol mit absol. Äther umgefällt; Schmp. 172—174° (unt. Zers.).

$C_{17}H_{19}ClN_2O_3$ (334,80). Ber. OCH₃ 9,27. Gef. OCH₃ 9,17.

Das Salz ist leicht löslich in Wasser [wo es im Gegensatz zu (IV) · HCl nicht der Hydrolyse unterliegt], ebenso in Methanol und Alkohol. Die Base ist ölig.

Benzoylderivat: Die Verbindung wurde nach *Schotten-Baumann* in 96proz. Ausbeute dargestellt.

Zur Analyse wurde das Rohprodukt zunächst 2mal aus Methanol-Wasser umgefällt und schließlich aus absol. Methanol umkristallisiert; Schmp. 93—95° (Gleichgewicht).

$C_{24}H_{22}N_2O_4$ (402,43). Ber. N 6,96. Gef. N 6,92.

Chlorhydrat des β -Diphenylmethylenaminoxyl- α -aminopropionsäureamids (VIII) · HCl

Die Substanz wurde aus dem oben beschriebenen Ansatz als Zwischenprodukt isoliert.

Zur Analyse wurde 2mal aus absol. Methanol mit absol. Äther umgefällt; Schmp. 216—219° (unt. Zers.).

$C_{16}H_{18}ClN_3O_2$ (319,79). Ber. N 13,14. Gef. N 13,26.

Die Verbindung ist schwer löslich in kaltem Wasser, leicht in heißem, doch tritt geringe Hydrolyse unter Fällung der Base ein, wenn der Lösung nicht etwas Salzsäure zugesetzt wird. Die Base (VIII) ist ölig.

Benzoylderivat: Nach *Schotten-Baumann* gelang die Benzoylierung von (VIII) in 93proz. Ausbeute.

Zur Reinigung wurde das Rohmaterial zunächst aus Methanol-Wasser umgefällt und dann noch 2mal aus absol. Methanol umkristallisiert (Schmp. 180—182°).

$C_{23}H_{21}N_3O_3$ (387,42). Ber. N 10,85. Gef. N 10,79.

Versuch 5: β -Diphenylmethylenaminoxyl- α -aminopropionsäure (IX)

2,00 g (6,0 mMol) (III) · HCl wurden in 5 ml Methanol gelöst, 10 ml 2 n NaOH zugesetzt und die dabei entstandene Emulsion kräftig geschüttelt. Schon nach 2 Min. war eine klare Lösung entstanden, die nach Filtration mit verd. Essigsäure bis zur deutlich sauren Reaktion versetzt wurde. Die dadurch ausgefällte Substanz wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vak. über Ätzkali bei Zimmertemp. getrocknet; Ausb. 1,64 g (88% d. Th.). Das Material wurde aus 280 ml Wasser umkristallisiert; 1,48 g, Schmp. 145 bis 148° (unt. Zers.).

Zur Analyse wurde noch 2mal aus Wasser umkristallisiert, wobei sich der Schmp. nicht mehr veränderte. Schließlich wurde die Substanz bei Zimmertemp. über festem KOH bei 0,5 mm getrocknet.

$C_{16}H_{16}N_2O_3 \cdot 1,5 H_2O$ (311,32). Ber. C 61,72, H 6,15. Gef. C 62,22, H 6,32.

Versuch 6: β -Aminoxyl- α -aminopropionsäuremethylester (II)

3,00 g (9,0 mMol) β -Diphenylmethylenaminoxyl- α -aminopropionsäuremethylester-hydrochlorid (III) · HCl wurden in 6 ml Methanol heiß gelöst, 12 ml heiße konz. HCl zugesetzt und 4 Min. am Rückfluß erhitzt. Dann wurde abgekühlt, mit 12 ml Wasser verdünnt und das Gemisch 2mal mit je 30 ml Äther ausgeschüttelt. Nach Filtration wurde die Salzsäure bei 30 bis 40° Badtemp. innerhalb 3 bis 4 Stdn. im Vak. auf Eis verdampft, der trockene Rückstand, der noch stark nach Salzsäure roch, mit absol. Benzol versetzt und wieder eingedampft, um die letzte Feuchtigkeit zu entfernen. Diese Operation wurde 2mal wiederholt, dann das dabei entstandene schaumige Harz in 3 ml absol. Methanol warm gelöst, abgekühlt und 15 ml mit HCl gesätt. absol. Methanol zugesetzt. Nach 24stdg. Stehen bei Zimmertemp.

wurde das Lösungsmittel abgesaugt, der Rückstand wieder wie oben mit Benzol behandelt, in 5 ml heißem absol. Methanol gelöst und filtriert. Durch allmähliche Zugabe von etwa 20 ml absol. Äther wurde eine schön kristalline, weiße Substanz erhalten, die abgesaugt, mit einer Mischung von absol. Methanol und Äther (1:5) gewaschen und sofort wieder in 5 ml absol. Methanol gelöst wurde, da das Produkt hygroskopisch war. Nun wurde die Fällung mittels absol. Äther wiederholt und dabei 1,323 g (71% d. Th.) kristallines Dichlorhydrat erhalten, das sich an der Luft als völlig beständig erwies. Schmp. 136—140° (unt. Zers.): Literaturangabe¹; Schmp. 128—131°.

$C_4H_{12}Cl_2N_2O_3$ (207,07). Ber. Cl 34,3. Gef. Cl 34,5.

Das Salz ist sehr leicht löslich in Wasser, gut in Methanol, weniger in Alkohol und unlöslich in Chloroform. Die Base (II) ist leicht wasserlöslich.

Versuch 7: DL-4-Amino-isoxazolidon (I)

200 mg (0,97 mMol) β -Aminooxy- α -aminopropionsäuremethylesterbischydrochlorid, (II) $\cdot 2HCl$, wurden in 5 ml absol. Äthanol suspendiert, 7,80 ml einer Lösung von Triton-B in Äthanol (0,41 n) zugesetzt und 30 Min. stehen gelassen. Dann wurde in einer Eis-Kochsalz-Mischung auf —15° gekühlt und 0,44 ml einer frisch bereiteten 3,1 n Lösung von Essigsäure in absol. Äthanol tropfenweise zugegeben und gekratzt. Es begann sich allmählich eine feinkristalline Substanz abzuscheiden, die sich dann rasch vermehrte. Nach 1 Stde. wurde abgesaugt, die Kristalle mit absol. Äthanol und anschließend mit absol. Äther gewaschen und über festem KOH im Vak. getrocknet; 70 mg, Schmp. 142—144°; Ausb. 71% d. Th. (Literaturangaben^{1, 2, 3}; Schmp. 138—142°).

Aus einer Reihe anderer gleichartiger Ansätze wurden Chargen der Substanz erhalten, deren mikroskopisches Bild jeweils stark verschieden war, und die sich auch in ihren Zersetzungspunkten beträchtlich unterschieden (136—144°).

Zur Analyse wurde eine Charge verwendet, die direkt aus der Reaktionslösung, wie oben beschrieben, jedoch bei Zimmertemp. ausgefällt und nicht weiter gereinigt worden war; Schmp. 140—142° (unt. Zers.).

$C_3H_6N_2O_2$ (102,09). Ber. C 35,29, H 5,92, N 27,44.

Gef. C 35,76, H 5,84, N 27,18.

Versuch 8: 3,6-Diaminoxymethyl-2,5-diketopiperazin (X) aus β -Aminooxy- α -aminopropionsäuremethylester (II)

1,00 g (4,83 mMol) (II) $\cdot 2HCl$ wurden in 50 ml absol. Äthanol gelöst, 35 ml 0,45 n Triton-B-Lösung (15,7 mMol) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 2 Stdn. stehen gelassen. Dann wurden 1,92 g (32 mMol) Eisessig zugesetzt und, ohne die Kristallisation anzuregen, stehen gelassen. Nach 12 Stdn. hatte sich eine geringe Menge eines rosa gefärbten Niederschlages gebildet, der abfiltriert wurde. Aus der klaren Lösung schieden sich dann allmählich Kristalle ab, die sich, zu Warzen vereinigt, an Wänden und Boden des Reaktionsgefäßes absetzten. Nach 48 Stdn. wurde abgesaugt, der Niederschlag mit absol. Äthanol und absol. Äther gewaschen und getrocknet. 345 mg farblose, nicht gut ausgebildete Kristalle, die beim langsamen Erhitzen unter dem Mikroskop zwischen 165—180° eine schwache Gasentwicklung zeigten und sich allmählich dunkel färbten, ohne aber ihre Formen bis 300° merklich zu verändern. Ausb. 70% d. Th. Die Kristalle wurden in 3 ml Wasser warm gelöst, filtriert und die Lösung mit etwa 20 ml Alkohol versetzt. Es kristal-

lisierten etwa 250 mg einer Substanz aus, die sich aus zwei verschiedenen Kristallsorten zusammensetzte. Im Mikroskop waren große Körner und feine, schön ausgebildete Nadeln in schätzungsweise gleicher Menge zu unterscheiden. Beide Formen waren doppelbrechend und zeigten bei langsamem Erhitzen die oben beschriebenen Eigenschaften. Bei sehr raschem Erwärmen schmolz die Substanz bei 175—180° unter stürmischer Gasentwicklung.

Da eine quantitative Bestimmung ergab, daß das Produkt noch 1,5—2% Cycloserin enthielt, wurde noch einmal aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Die Eigenschaften der Substanz änderten sich dabei aber nicht mehr merklich. Die Reaktion auf Cycloserin war nun negativ.

$C_6H_{12}N_4O_4$ (204,19). Ber. C 35,29, H 5,92, N 27,44.

Gef. C 35,77, H 6,03, N 26,97.

Versuch 9: *Die optische Spaltung von DL- β -Diphenylmethylenaminoxyl- α -aminopropionsäuremethylester (III) mit D-Dibenzoylweinsäure; Isolierung von D-(III)*

15,00 g (0,045 Mol) (III) · HCl wurden in Wasser gelöst und $NaHCO_3$ bis zum Ende der Gasentwicklung zugesetzt. Die dabei ausgefallene Base wurde in Äther aufgenommen, die Lösung mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde in 100 ml absol. Äthanol gelöst. Außerdem wurde eine Lösung von 16,8 g (0,045 Mol) Dibenzoylweinsäurehydrat in 425 ml absol. Alkohol bereitet. Die beiden Lösungen wurden vereinigt, durch Kratzen zur Kristallisation angeregt und bei Zimmertemp. stehen gelassen. Als sich nach etwa 14 Stdn. die Menge des Niederschlages nicht mehr vergrößerte, wurde abgesaugt, mit wenig absol. Alkohol und Äther gewaschen und bei 80° getrocknet (11,1 g). Das Produkt wurde in 350 ml absol. Alkohol heiß gelöst und die Lösung stehen gelassen, bis sich die Fällung, die beim Abkühlen allmählich auftrat, nicht weiter vermehrte. Nach etwa 10 Stdn. wurde abgesaugt, mit wenig absol. Alkohol und Äther gewaschen und bei 80° getrocknet (6,30 g). Dieses Material wurde auf die eben beschriebene Art noch einmal aus 230 ml absol. Alkohol umkristallisiert; 3,94 g (26% d. Th.), Schmp. 165° (unt. Zers.).

Die Substanz kristallisiert in schönen, großen Spießen. Sie ist sehr schwer löslich in Wasser und wird daher durch $NaHCO_3$ -Lösung nur sehr langsam zersetzt. In apolaren Lösungsmitteln ist die Verbindung unlöslich.

Die Erhöhung der optischen Reinheit des Salzes ist mit einer beträchtlichen Verringerung der Löslichkeit verbunden.

Aufarbeitung des Ansatzes: Das Salz wurde in einen Schütteltrichter gebracht, 1 g $NaHCO_3$ sowie 50 ml Wasser und ebensoviel Äther zugesetzt und durch längeres Schütteln alles feste Material in Lösung gebracht. Die Ätherphase wurde abgetrennt, mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung noch einmal geschüttelt, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,8 g) wurde in absol. Methanol gelöst, Äther-Salzsäure bis zur sauren Reaktion zugesetzt und mit absol. Äther das Hydrochlorid möglichst weitgehend ausgefällt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit absol. Äther gewaschen und im Vak. über Ätzkali getrocknet; 1,74 g, Schmp. des D-(III) · HCl: 178 bis 180° (unt. Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -19,6^\circ$ ($c = 9,28$ in Wasser).

Aufarbeitung der Mutterlaugen: Zur Isolierung des optisch unreinen (III) aus den Mutterlaugen wurden die alkohol. Lösungen mit der doppelten Menge Wasser versetzt und die dabei ausfallende kristalline Masse abgesaugt. Das

Material wurde, wie oben für das reine, optisch aktive Salz beschrieben, in das Hydrochlorid von (III) übergeführt.

Versuch 10: D-4-Aminoisoxazolidon (I) aus D- β -Diphenylmethylenaminoxym- α -aminopropionsäuremethylester (III)

Der Versuch wurde genau nach den in Vers. 6 und Vers. 7 für das racem. Material gegebenen Vorschriften mit Ausgangsmaterial nicht maximaler optischer Reinheit durchgeführt.

1,00 g (3,0 mMol) (III) $\cdot$ HCl, $[\alpha]_D^{20} = -18,2^\circ$, ergaben 385 mg (II) $\cdot$ 2 HCl. Daraus wurden 115 mg kristallines Cycloserin (I) erhalten; Schmp. $147\text{--}150^\circ$ (unt. Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +109^\circ$ ($c = 1,00$ in Wasser). Ausb.: 38% d. Th., bezogen auf (III) $\cdot$ HCl (die Fällung des Cycloserins wurde bei 20° vorgenommen). Literaturangabe¹: D-Cycloserin: Schmp. $154\text{--}155^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = +116^\circ$ ($c = 1,0$ in Wasser).