

## Eine Synthese des D,L-4-Amino-3-isoxazolidons (D,L-Cycloserins)

(Kurze Mitteilung)

Von

**H. Bretschneider und W. Vetter**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Innsbruck

*(Diese Mitteilung wurde am 10. August 1956 bei der Österr. Akademie der Wissenschaften als „Versiegeltes Schreiben“ deponiert und auf Bitte der Autoren [Schreiben an die Akademie vom 30. Juli 1958] den Monatsheften für Chemie zur Veröffentlichung zugeleitet. Eingegangen bei der Schriftleitung am 19. September 1958.)*

Die D-Form des 4-Amino-3-isoxazolidons (I) stellt ein neues, von zwei amerikanischen Arbeitskreisen<sup>1,2</sup> fast gleichzeitig aus einer neuen Spezies von *Streptomyces* aufgefundenes und in seiner Konstitution sehr rasch festgelegtes<sup>1,2</sup> Breitbandantibioticum vor. Es hat den Namen Oxamycein (Cycloserin) erhalten. Es ist auch bereits in Form einer Kurzmitteilung eine elegante Synthese des natürlichen optisch aktiven Vertreters beschrieben<sup>3</sup>; diese führt vom D,L-Serin aus über 6 Stufen zum D,L- $\beta$ -Aminooxalaninmethylesterdihydrochlorid (II), das durch KOH-Behandlung zum D,L-4-Amino-3-isoxazolidon (I) cyclisiert wird. Dieses wird mit (+)-Weinsäure in die Antipoden gespalten.\*

Nachstehend sei eine Synthese des D,L-Cycloserins (I) beschrieben, deren Anfangstufen einer näheren Ausarbeitung noch bedürfen: Kondensation von Bromacetaldehyd-dimethylacetal mit dem Natriumsalz des Benzophenonoxims führte zu einem bisher nur ölig erhaltenen Reaktionsprodukt (Sdp.<sub>0,5</sub> ca. 140° Luftbadtemp.), in welchem auf Grund der weiteren Synthese der O-(1,1-Dimethoxyäthyläther) des Benzophenonoxims [2-(Diphenylmethylenaminoxy)-1,1-dimethoxyäthan] (VII) angenommen wird. Mineralsaure Hydrolyse des (VII) ergab den ebenfalls nur als Öl erhaltenen Aldehyd 2-(Diphenylmethylenaminoxy)-äthanal (VI), dessen 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 125–127° den für die

<sup>1</sup> F. A. Kuehl, F. J. Wolf, N. R. Trenner, R. L. Peck, R. P. Buhs, J. Putter, R. Ormond, J. E. Lyons, L. Chaiet, E. Howe, B. D. Hunnewell, G. Downing, E. Newstead und K. Folkers, Res. Lab., Chem. Div., Merck & Co., J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2344 (1955).

<sup>2</sup> 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, Commercial Solvents Co. und Lilly Research Lab., J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2345 (1955).

<sup>3</sup> Ch. H. Stammer, A. N. Wilson, F. W. Holly und K. Folkers, Res. Lab. Chem. Div., Merck & Co., J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2346 (1955).

\* Zusatz bei der Drucklegung (H. Bretschneider und W. Vetter): Weitere in der Zwischenzeit von anderer Seite aufgefundene Synthesen sollen in der ausführlichen Mitteilung zitiert werden.

Formel  $C_{21}H_{17}O_5N_5$  zu verlangenden N-Wert lieferte. — Nicht weiter gereinigtes (VI) wurde in die Bisulfit-Verbindung übergeführt und diese mit KCN in das ölige, entsprechende Cyanhydrin,  $\beta$ -(Diphenylmethylenaminoxy)-milchsäurenitril (V), das mit alkohol. Ammoniak zum  $\beta$ -(Diphenylmethylenaminoxy)-alanin-nitril (IV) umgesetzt wurde. Das ölige (IV) wurde durch ein N-Benzoylderivat (Schmp. 160—162°) und ein N-Acetylderivat (Schmp. 95—97°) charakterisiert, welche die den Bruttoformeln  $C_{23}H_{19}O_2N_3$  bzw.  $C_{18}H_{17}O_2N_3$  entsprechenden Analysenwerte (N), ergaben. Das Aminonitril (IV), der Behandlung mit Methanol-HCl unterworfen, ergab das  $\beta$ -(Diphenylmethylenaminoxy)-alaninmethylester-hydrochlorid (III) vom Schmp. 169—170°, dessen Analyse ( $CH_3O$ ) für die Bruttoformel  $C_{17}H_{19}O_3N_2Cl$  spricht. — Mineralsaure Hydrolyse des Methylesterchlorhydrates (III) führte (unter fast quantitativer Abspaltung von Benzophenon) nach Nachveresterung mit Methanol/HCl zu einem Esterchlorhydrat. In diesem muß, auf Grund der nächsten und letzten Synthesestufe, der oben erwähnte D,L- $\beta$ -Amino-oxyalaninmethylester (II) als Salz vorliegen, der als Bishydrochlorid vom Schmp. 128—131° in der Literatur<sup>3</sup> beschrieben ist. Die hier bisher erhaltenen Präparate schmolzen nicht sehr scharf und zum Teil höher, so daß von einer Analyse abgesehen wurde. Es wird dies vielleicht auf teilweises Vorliegen des Monohydrochlorids zurückzuführen sein.

Nach Behandlung des Esterchlorhydrates mit einer quartären Ammoniumbase (Triton B) in alkohol. Lösung fiel aus dieser nach Zugabe einer organischen Säure eine schön kristalline Verbindung (in sehr guter Ausbeute) an, deren Identität mit D,L-4-Amino-3-isoxazolidon (I) (D,L-Oxamycin) auf chemische, physikalische und biologische Weise völlig sichergestellt wurde. Es stand uns dazu ein Vergleichspräparat von D,L-Oxamycin zur Verfügung.

Herangezogen wurde der von der Geschwindigkeit des Erhitzens stark abhängige Schmp. 138—141° und Mischschmelzpunkt mit freiem Oxamycin. Ferner der des alkalilöslichen N-Monobenzoylderivates<sup>3</sup> (Schmp. und Mischschmp. 163—168°), welches auch die für Oxamycin charakteristische Farbreaktion mit Nitritopentacyanoferrat<sup>4</sup> zeigt.

Als physikalischer Identitätsbeweis sei die Gleichheit des  $R_f$ -Wertes im aufsteigenden Papierchromatogramm (Solv. 80% A) angegeben, der von uns zu 0,4, wie in der Literatur<sup>5</sup> angegeben, gefunden wurde (Sprühreagens Ninhydrin bzw. Nitritopentacyanoferrat).

Gleichkonzentrierte wäßrige Lösungen der Präparate zeigten schließlich bei der Farbreaktion mit Nitritopentacyanoferrat<sup>4</sup> eine kolorimetrisch gleiche Farbqualität und Intensität.

<sup>4</sup> L. R. Jones, *Analyt. Chem.* **28**, 39 (1956).

<sup>5</sup> D. A. Harris, H. Wallick, M. A. Reagan und H. B. Woodruff, *Res. Lab. Chem. Div., Merck & Co., Antibiot. Chemotherap.* **V**, 183 (1955).

Der bakteriologische Vergleich wurde an mehreren Erregern durchgeführt. Die beiden Verbindungen zeigten völlig gleiche Hemmwirkungen. In der gewählten Versuchsanordnung wurde das Wachstum in den folgenden Gammamengen/pro ccm Nährboden gehemmt:

|                           |                 |                   |
|---------------------------|-----------------|-------------------|
| Bacterium coli commune    | bei 30 $\gamma$ | pro ccm Nährboden |
| Staphylococcus aur. haem. |                 |                   |
| 209 Washington            | bei 30 $\gamma$ | „ „ „             |
| Salmonella Typhi          | bei 40 $\gamma$ | „ „ „             |
| Salmonella Paratyphi B    | bei 30 $\gamma$ | „ „ „             |
| Bac. Anthracis            | bei 15 $\gamma$ | „ „ „             |

Es ist uns eine angenehme Pflicht, Herrn Direktor Dr. *Karl Folkers* (Merck, Sharpe und Dohme Co.) für die freundliche Überlassung einer Probe von D,L-Oxamycin, den Herren Dr. Mr. *N. Karpitschka* und Mr. *H. Bogenhofer* unseres Instituts für die Ausführung des kolorimetrischen Vergleiches, und Herrn Dr. *E. Semenitz* (Bundesstaatl. Bakteriolog.-Serol. Untersuchungsanstalt) für die Ausführung des bakteriologischen Vergleiches herzlichst zu danken.

## Synthese und antibakterielle Eigenschaften des D,L-N,N-Dimethylcycloserins

(Kurze Mitteilung)

Von

**H. Bretschneider, W. Vetter und E. Semenitz**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Innsbruck und der bundesstaatl. bakteriolog.-serol.  
Untersuchungsanstalt Innsbruck

*(Diese Mitteilung wurde am 8. April 1957 bei der Österr. Akademie der Wissenschaften als „Versiegeltes Schreiben“ deponiert und auf Bitte der Autoren [Schreiben an die Akademie vom 30. Juli 1958] den Monatsheften für Chemie zur Veröffentlichung zugeleitet. Eingegangen bei der Schriftleitung am 19. September 1958.)*

In der vorangegangenen Mitteilung<sup>1</sup> war über eine neue Synthese des D,L-Cycloserins berichtet worden, die von Benzophenonoxim (Na-Salz) und Bromacetal ihren Ausgang nahm. Es erschien von Interesse, unter geringer Abänderung des Syntheseganges das N,N-Dimethylcycloserin (I) aufzubauen. Diese Verbindung kann nämlich, ohne daß ihr elektrochemischer Charakter grundlegend verändert wäre, eine für das Cycloserin charakteristische Dimerisierungsreaktion nicht eingehen. Cycloserin dimerisiert in Lösung zu 2,5-Bis-(aminoxymethyl)-3,6-dike-

<sup>1</sup> *H. Bretschneider und W. Vetter, Mh. Chem. 89, 625 (1958).*