

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 γ	pro ccm Nährboden
Staphylococcus aur. haem.		
209 Washington	bei 30 γ	„ „ „
Salmonella Typhi	bei 40 γ	„ „ „
Salmonella Paratyphi B	bei 30 γ	„ „ „
Bac. Anthracis	bei 15 γ	„ „ „

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 Mitteilung¹ 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-

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

topiperazin², eine Umamidierungsreaktion, durch welche ein carbonylgruppenaktives, bifunktionelles Molekül mit zwei freien ($-\text{O}-\text{NH}_2$)-Gruppen entsteht. Es ist nicht bekannt, ob dieser Verbindung noch antibakterielle Eigenschaften zukommen.

Das wie seinerzeit¹ erhaltene Cyanhydrin, β -(Diphenylmethylenaminoxy)-milchsäurenitril (V) wurde mit methanol. Dimethylamin in das überraschend schwach basische β -(Diphenylmethylenaminoxy)-N-dimethylaminitril (IV) $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$, Schmp. 79° , übergeführt. Mineralsäure Verseifung des Nitrils (IV) unter Veresterungsbedingungen ergab das β -(Diphenylmethylenaminoxy)-N-dimethylalanin-methylesterchlorhydrat (III) $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}$ vom Schmp. $164\text{--}165^\circ$, das unter Abspaltung des Benzophenonrestes durch energische, aber kurze Hydrolyse mit wäßr. Mineralsäure und Nachveresterung in das vermutliche Dichlorid des β -Aminoxy-N-dimethylalanin-methylesters (II) verwandelt wurde. Während nun das (II) entsprechende Bisnorderivat, mit einer alkohol. Triton-B-lösung behandelt, unter Abscheidung des in Alkohol schwerlöslichen Cycloserins reagierte, kann dieses Verfahren infolge der überraschend guten Löslichkeit des (I) in organischen Medien nicht angewendet werden. Man cyclisierte mit alkohol. Natronlauge, setzte mit alkohol. Salzsäure frei und nahm nach Abtrennung vom NaCl in Chloroform auf. Das schließlich aus Äther — in welchem Cycloserin gänzlich unlöslich ist — umkristallisierte (I) zeigte einen Schmp. von $112\text{--}117^\circ$ und gab die für $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ zu verlangenden Analysenwerte.

N,N-Dimethylcycloserin (I) gibt die schöne, für Cycloserin charakteristische blaue Farbreaktion mit Nitritopentacyanoferrat von R. Jones³, nicht jedoch, und unterschiedlich von Cycloserin, die Ninhydrinreaktion.

D,L-N,N-Dimethylcycloserin wurde parallel mit D,L-Cycloserin auf seine antibakterielle in vitro-Wirksamkeit gegen eine Reihe von grampositiven und gramnegativen Erregern, sowie gegen den Tbc-Stamm H₃₇Rv geprüft und erwies sich bis zur gewählten Höchstkonzentration von 500 γ pro ml Nährboden gänzlich unwirksam (E. Semenitz).

Ersatz der beiden Wasserstoffatome in der primären Aminogruppe des Cycloserins führt also zu gänzlichem Verlust der Wirksamkeit.

² Ph. H. Hidy, E. B. Hodge, V. V. Young, R. L. Harned, G. A. Brewer, W. F. Phillips, W. F. Runge, H. E. Stavelly, A. Pohland, H. Boaz und H. R. Sullivan, Commercial Solvents Co. und Lilly Research Lab., J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2345 (1955).

³ L. R. Jones, Analyt. Chem. **28**, 39 (1956).

Erratum

In der Arbeit von Th. Gröger und E. Waldmann „Über Kondensationen von aromatischen Aldehyden mit Glykolsäurederivaten“ soll es (Mh. Chem. **89**, S. 374, 2. Zeile von unten) heißen: Benzyloxyessigsäure- (nicht Benzylhydroxyessigsäure-).