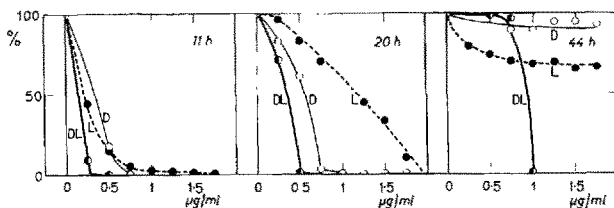


Synthesis of L-4-Amino-3-isoxazolidinone, the Unnatural Stereoisomer of Cycloserine and its Antibiotic Activity

The antibiotic cycloserine, 4-amino-3-isoxazolidinone, is configurationally related to D-serine. We now wish to report the direct synthesis of L-4-amino-3-isoxazolidinone from L-serine. The synthesis was modelled on a procedure which we have developed for the preparation of the racemate and which will be reported in detail shortly. This synthesis (cf. FLOWSHEET), with 1-triphenylmethyl-2-carbomethoxyethyleneimine as the key intermediate, appears to possess some advantages over the synthesis published in outline by KUEHL, WOLF *et al.*¹ Though setting out from the same starting material, serine, our synthesis is shorter by two steps and all intermediates are stable, readily crystalline compounds and the yields are very satisfactory. The present synthesis was carried out essentially according to the sequence outlined in the FLOWSHEET, starting from L-serine. The synthesis does not involve an attack on the asymmetric centre and indeed the rotation of the final product $[\alpha]_D^{20} - 114.5^\circ$ ($c = 0.9$ water) corresponds exactly to the value reported for the natural product $[\alpha]_D^{20} + 115^\circ$ ($c = 1$, water). The D-isomer was prepared analogously from D-serine.

A comparison of the activities of the D-, L- and DL-forms of 4-amino-3-isoxazolidinone against *Escherichia coli* B on synthetic medium (glucose and inorganic salts) has yielded interesting results. As may be seen from the Figure, after 11 h of cultivation the racemate inhibits growth more powerfully than does either of the optically active forms; the growth-concentration curves of these two forms differ from each other. In subsequent stages of growth (20 h) this differentiation of the antibacterial effects of the three forms becomes still more pronounced. In the final phase (44 h) both optically active forms are practically without effect whereas the racemate still exhibits marked inhibitory activity. To remove any doubts as to the authentic nature of any of the compounds used in these tests, the results for the racemate were checked against a mixture made up of equal parts of the D- and L-forms used above; the two curves obtained were found practically to coincide.

¹ F. A. KUEHL, F. J. WOLF *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 77, 2344 (1955).



One possible explanation of these findings could be furnished by assuming the emergence of resistance towards both the D- and the L-forms of the antibiotic individually. In the racemate, on the other hand, the two antipodes—which evidently have different modes of action—would mutually prevent the emergence of resistance. Our findings represent the first case of synergism between stereoisomeric forms of an antibiotic.

J. SMRT, J. BERÁNEK, J. SICHER,
J. ŠKODA, V. F. HESS, and F. ŠORM

Department of Organic Synthesis and Department of Biochemistry, Institute of Chemistry, Czechoslovak Academy of Science, Prague, February 18, 1957.

Zusammenfassung

Eine direkte Synthese von L- und D-Cycloserin aus L- und D-Serin wurde beschrieben. Die bakteriostatischen Effekte der drei Formen von Cycloserin (D-, L- und DL-) auf *E. coli* in synthetischem Medium wurden verglichen.

Über pharmakodynamisch interessante Aminoalkylderivate von Acridan- und Phenthiazin homologen¹

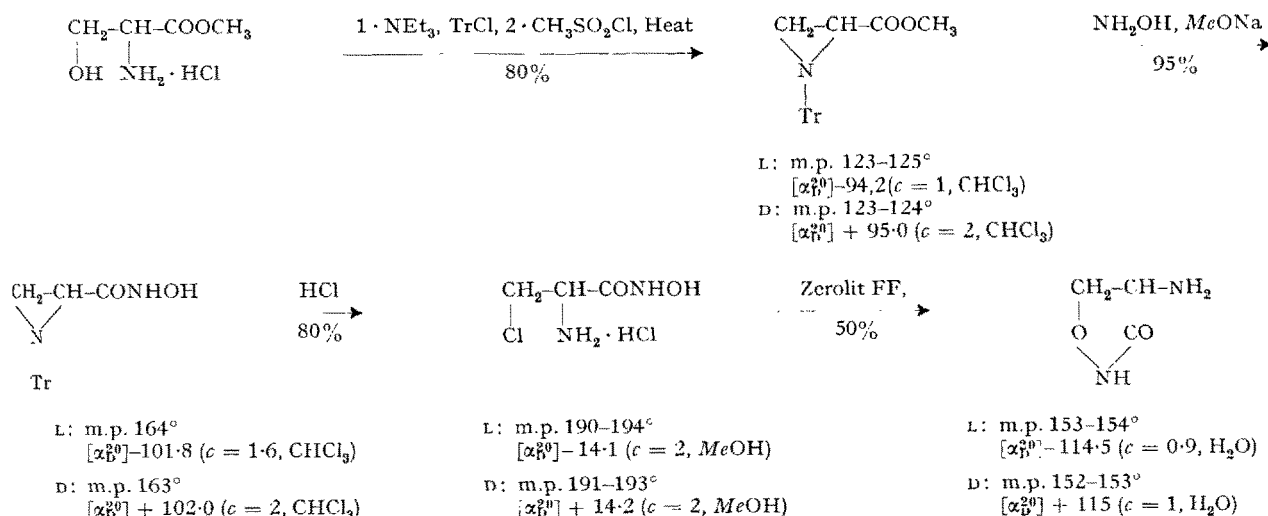
Es ist bekannt, dass die N-Aminoalkylderivate des Acridans², Phenthiazins³ und Iminodibenzyls⁴ in-

¹ 40. Mitt. Antihistamin-Substanzen, 39. Mitt. siehe českoslov. farm. 6 (1957), im Druck; 8. Mitt. Lokalanästhetika, 7. Mitt. siehe Chem. listy 51, 547 (1957).

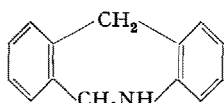
² J. MILLS, E. ROHRMANN, W. G. DINWIDDIE und H. M. LEE, Arch. int. pharmacodyn. 80, 119 (1949). – M. PROTIVA, J. O. JÍLEK, Z. J. VEJDELEK und O. EXNER, Chem. listy 46, 551 (1952).

³ P. VIAUD, J. Pharm. Pharmacol. London 6, 361 (1954).

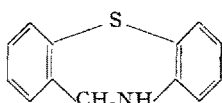
⁴ W. SCHINDLER und F. HAEFLIGER, Helv. chim. Acta 37, 472 (1954).



teressante pharmakodynamische Eigenschaften besitzen. Wir synthetisierten nun analoge Derivate des 1-Aza-2,3;5,6-dibenzocycloheptadiens (Ia), das heisst Aminoalkylderivate des Acridanhomologen bzw. des Iminodibenzylisomeren, und des 1-Aza-4-thia-2,3;5,6-dibenzocycloheptadiens (Ib), das heisst Aminoalkylderivate des Phenthiazin homologen, und stellten bei ihnen hohe histaminolytische und lokalanästhetische Wirksamkeit fest. Für das zyklische System des Formelbildes Ia schlagen wir die Bezeichnung «Homoacridan» und für Ib die Bezeichnung «Homophenthiazin» vor.

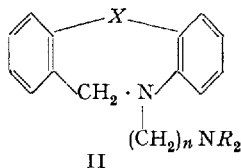


Ia



Ib

Homoacridan (Ia)⁵ (Hydrochlorid, Smp. 188–190°) wurde durch Reduktion des 2'-Aminobenzophenon-2-carbonsäurelactams⁶ mit Lithiumaluminiumhydrid (unter gleichzeitiger Hydrogenolyse) erhalten. Bei der Synthese des Homophenthiazins (Ib, Smp. 115°; Hydrochlorid, Smp. 173°) wurde der 2'-Aminodiphenylsulfid-2-carbonsäuremethylester (Smp. 95–96°; Pikrat, Smp. 167°), der aus dem entsprechenden Nitroester⁷ erhalten wurde, thermisch zyklisiert und das entstandene Lactam (Smp. 239–242°) mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert.



II

Beide Amine (Ia, Ib) wurden mit substituierten Aminoalkylchloriden in Gegenwart von Natriumamid

⁵ G. WITTIG, G. CLOSS und F. MINDERMAN, Ann. 594, 89 (1955).

⁶ G. CARONNA und S. PALAZZO, Gazz. chim. ital. 83, 387 (1953).

⁷ F. MAYER, Ber. deutsch. chem. Ges. 42, 3060 (1909).

in siedendem Toluol oder Xylol umgesetzt. Die hierbei erhaltenen Basen II wurden in Salze übergeführt, deren Eigenschaften in der Tabelle angegeben sind.

Aus der Tabelle ist die hohe histaminolytische und lokalanästhetische Wirksamkeit der neuen Substanzen ersichtlich. Besonders die histaminolytische Wirksamkeit der Substanz Nr. III/2414, die fast tausendmal höher ist als die des Benadryls, ist aussergewöhnlich. Die entsprechenden Methojodide besitzen eine ungefähr 10mal schwächere histaminolytische Wirksamkeit, und lokalanästhetisch sind sie praktisch unwirksam. Hingegen zeigten die Methojodide in orientierend durchgeführten Testen eine beträchtliche spasmolytische Wirksamkeit (2–10% der Atropinwirksamkeit).

Die mittlere tödliche Dosis (intravenös an Mäusen) beträgt für die Salze der tertiären Amine 30–60 mg/kg, für die Methojodide 4–10 mg/kg. Die orale Toxizität für Mäuse beträgt bei allen Präparaten 300–800 mg/kg, wobei die Methojodide etwas weniger toxisch sind als die tertiären Aminsalze.

Alle Stoffe erniedrigen die Körpertemperatur bei Mäusen, jedoch ungefähr 100mal schwächer als Chlorpromazin. Auch die Potentierung der Pentothal-Narkose ist bei Mäusen im Vergleich mit Chlorpromazin sehr schwach.

Unsere präparativen und pharmakologischen Versuche in der Gruppe dieser und ähnlicher Verbindungen werden fortgesetzt.

M. PROTIVA, M. BOROVČKA,
V. HACH, Z. VOTAVA, J. ŠRÁMKOVÁ
und Z. HORÁKOVÁ

Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Prag,
den 2. Januar 1957.

Summary

The synthesis of aminoalkyl derivatives of 1-aza-2,3;5,6-dibenzocycloheptadiene (homoacridane) and 1-aza-4-thia-2,3;5,6-dibenzocycloheptadiene (homophenthiazine) is described. Salts of these bases possess high antihistamine and local anaesthetic activity.

Salze der Basen II und ihre Eigenschaften

Substanz Nr.	X	n	NR ₂	Salz mit	Smp. ^o	Histaminolytische ¹ Wirksamkeit	Lokalanästhetische Wirksamkeit	
							Infiltr. ²	Oberfläch. ³
III/2325	CH ₂	2	N(CH ₃) ₂	HCl	200	10	2,2	4,0
III/2348	CH ₂	2	N(C ₂ H ₅) ₂	2 HCl	164	3	1,3	2,4
III/2357	CH ₂	2	NC ₅ H ₁₀ ⁴	2 HCl	209	0,3	5,6	5,9
III/2414	CH ₂	3	N(CH ₃) ₂	HCl	183	800	2,1	2,8
III/2377	S	2	N(CH ₃) ₂	HCl	206	10	7,9	5,4
III/2416	S	2	NC ₅ H ₁₀ ⁴	C ₄ H ₉ O ₄ ⁵	151	0,2	2,7	9,0
III/2450	S	3	N(CH ₃) ₂	HBr	157	3	1,4	7,4
Diphenhydramin-Hydrochlorid (Benadryl)						1,0		
Procain							1,0	
Cocain								1,0

¹ Histaminolytische Wirksamkeit am isolierten Meerschweinchen-darm.

² Lokalanästhetische Wirksamkeit im Infiltrationstest an Meerschweinchen nach BÜLBRING⁶.

³ Lokalanästhetische Wirkung im Oberflächentest nach REGNIER⁷ an der Meerschweinchenhornhaut.

⁴ Piperidino.

⁵ Bernsteinsäure.

⁶ E. BÜLBRING und J. WALDA, J. Pharmacol. exp. Therap. 85, 78 (1945).

⁷ J. RÉGNIER, C. r. Soc. biol. 177, 559 (1923).