

98. V. ROSNATI e G. PALAZZO. — Sintesi di alcune 5-carboline (\*) con la reazione di Fischer.

**Riassunto.** — Si descrive la preparazione di alcune 5-carboline mettendo in evidenza le difficoltà sperimentali che si incontrano nella applicazione della reazione di Fischer. La 5-metil-3-7-dietil-2-3-4-5-6-7-esaidro-5-carbolina e il suo acetilderivato mostrano interessanti proprietà convulsionanti.

**Résumé.** — On décrit la préparation de quelques 5-Carbolines en soulignant les difficultés expérimentales rencontrées dans l'application de la réaction de Fischer. La 5-méthyl-3-7-diéthyl-2-3-4-5-6-7-hexahydro-5-carboline et son dérivé acétylé manifestent d'intéressantes propriétés convulsionnantes.

**Summary.** — The preparation of some 5-carbolins is described, emphasizing the experimental difficulties encountered in the application of Fischer's reaction. 5-methyl-3-7-diethyl-2-3-4-5-6-7-hexahydro-5-carbolin and its acetyl derivative show interesting convulsant properties.

**Zusammenfassung.** — Die Darstellung einiger 5-Karboline wird beschrieben, wobei auf die experimentellen Schwierigkeiten hingewiesen wird, die man bei der Anwendung der Fischer'schen Methode trifft. Das 5-Methyl-3-7-diäthyl-2-3-4-5-6-7-hexahydro-5-carbolin hat interessante Konvulsionen auslösende Eigenschaften.

---

La letteratura chimico-farmacologica è ricca di dati che si riferiscono alle 4-carboline di sintesi, con speciale riguardo ai derivati dell'armano e della ioimbina simili agli alcaloidi naturali (1).

Pochissima attenzione è stata rivolta invece alle 5-carboline: infatti gli unici prodotti di questa serie che siano stati provati in farmacologia sono, a nostra conoscenza, alcuni alogeno-alchilati della 5-metil-3-4-5-6-tetraidro-5-carbolina (2), a cui l'azoto quaternario conferisce spiccate

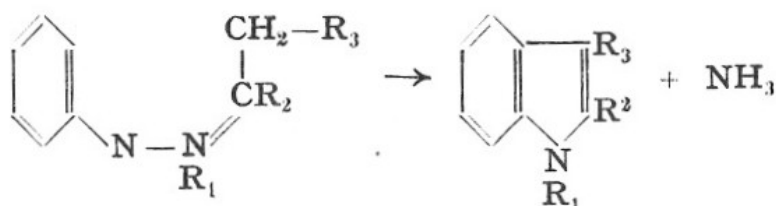
---

(\*) In questa nota seguiamo la numerazione proposta da ROBINSON e THORNLEY in *J. Chem. Soc.*, 125: 2169 (1924).

(1) Vedi ad es. MANSKE, PERKIN e ROBINSON - *J. Chem. Soc.*, 1 (1927); SPÄTH e LEDERER, *Ber.*, 63: 2102 (1930); HAHN e LUDEWIG, *Ber.*, 67: 2031 (1934); HAHN e HANSEL, *Ber.*, 71: 2192 (1938); JULIAN e MAGNANI, *J. Am. Chem. Soc.*, 71: 3207 (1949).

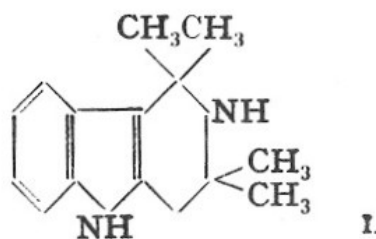
(2) BOEKELHEIDE e AINSWORTH - *J. Am. Chem. Soc.*, 72: 2132 (1950).

proprietà curariche. Abbiamo perciò ritenuto interessante preparare altre 5-carboline e studiarne le proprietà farmacologiche. Per la loro sintesi ci siamo serviti della reazione di Fischer, che, com'è noto, comporta la formazione di un indolo a partire da un arilidrazone per azione di un catalizzatore di tipo acido. La reazione può essere schematizzata nel seguente modo:



Dalla scoperta di Fischer fino ad oggi essa è stata applicata a gran numero di arilidrazoni e sono stati usati i più svariati agenti di ciclizzazione, quali ad esempio il cloruro di zinco, il cloruro stannoso, polvere di rame o di nichel, vari acidi concentrati o diluiti, il reattivo di Grignard, il fluoruro di boro. Nonostante il largo impiego e l'accurato studio della reazione, soprattutto in questi ultimi anni <sup>(3)</sup>, il meccanismo non è stato ancora perfettamente chiarito e talvolta si hanno risultati deludenti o del tutto inattesi. Così ad esempio non si riesce a ciclizzare il più semplice dei fenilidrazoni, quello dell'acetaldeide <sup>(4)</sup>, e in questo come in molti altri casi di insuccesso resta il dubbio se si tratti di una reale impossibilità chimica di formazione dell'indolo o non invece di condizioni inadeguate usate dagli sperimentatori.

Nelle nostre esperienze siamo riusciti a ciclizzare facilmente i fenilidrazoni dell'1-etil-4-piperidone e dell'1-metil-3-5-dietil-4-piperidone operando con acido cloridrico alcolico. Con buone rese abbiamo ottenuto anche la 4-5-6-6-tetrametil-3-4-5-6-tetraido-5-carbolina (I) dal fenilidrazone della triacetoneammina



Robinson e Thornely (loco cit.), che avevano tentato la stessa reazione, erano riusciti a mettere in evidenza la formazione di un indolo,

<sup>(3)</sup> ALLEN e WILSON - J. Am. Chem. Soc., 65: 611 (1943); CARLIN e FISCHER - J. Am. Chem. Soc., 70: 3421 (1948); PAUSACKER - J. Chem. Soc., 621 (1950); PAUSACKER e SCHUBERT - J. Chem. Soc., 1814 (1950); BEER, BROADHURST e ROBERTSON - J. Chem. Soc., 2440 (1953).

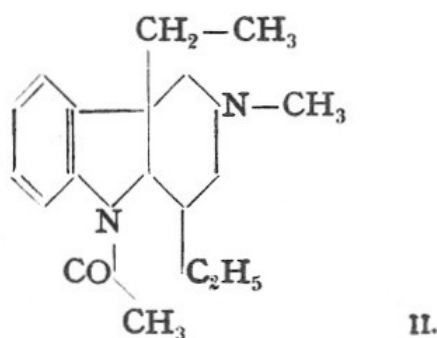
<sup>(4)</sup> SNYDER e SMITH - J. Am. Chem. Soc., 65: 2452 (1943).

ma non a isolarlo; il che può servire a riprova del fatto che il problema preparativo della reazione di Fischer dipende in gran misura dal saper scegliere le opportune condizioni sperimentali.

In altri casi infatti, e precisamente nei tentativi di ciclizzazione dei fenilidrazoni rispettivamente dell'1-2-6-trimetil-4-piperidone e del tropinone, pur variando più estesamente possibile le condizioni di reazione, ad esempio con l'impiego di acido acetico glaciale a ricadere o di eterato del fluoruro di boro a freddo, si recuperano inalterati i prodotti di partenza. Se si opera invece in condizioni più energiche, come con acido cloridrico in soluzione alcolica assoluta o con acido solforico diluito a caldo per due o tre ore, si ottengono delle resine, da cui neppure con accurate separazioni cromatografiche si riesce ad isolare la carbolina che interessa. Probabilmente le carboline si formano anche in questi due casi particolari, ma resinificano poi per azione degli acidi.

Tra le diverse carboline così preparate il prodotto più interessante dal punto di vista farmacologico è la 5-metil-3-7-dietil-2-3-4-5-6-7-esaidro 5-carbolina, di cui descriviamo anche uno iodometilato e un acetilderivato.

L'acetilderivato (II) presenta infatti notevoli proprietà convulsivanti che ricordano abbastanza da vicino quelle della stricnina. Ciò induce a rintracciare dei lineamenti comuni nella molecola di II e in quella della



stricnina e invita ad approfondire lo studio delle relazioni fra struttura chimica e attività stricnica in altre 5-carboline variamente sostituite.

## PARTE SPERIMENTALE

*5-etil-3-4-5-6-tetraidro-5-carbolina.* — Grammi 6,4 di cloridrato di 1-etil-4-piperidone vengono trattati con g 5,5 di cloridrato di fenilidrazina in 100 cm<sup>3</sup> di alcol etilico saturo di HCl secondo le modalità descritte da Boeckelheide e Ainsworth (2) per l'omologo 1-metil-4-piperidone. Si cristallizza da alcol metilico acquoso. Si ottengono g 4,3 di prodotto p. f. 120-123°. Dopo due cristallizzazioni da alcol metilico acquoso il p. f. è 125-7°. All'analisi:

trov. % : N 14,43;  
per  $C_{13}H_{16}N_2$  calc. : 14,13.

*4-4-6-6-tetrametil-3-4-5-6-tetraidro-5-carbolina* (formula 1). — Grammi 15,5 di triacetoneammina e g 14,5 di cloridrato di fenilidrazina vengono sciolti in 750 cm<sup>3</sup> di alcol assoluto. Dopo 48 ore di riposo si satura a 30-40° con HCl gassoso. Si lascia a sè per 24 ore, si scalda mezz'ora a ricadere e si elimina il solvente a b.m. a pressione ridotta. Si riprende con acqua e si filtra. Si ottengono g 12,8 di prodotto secco, costituito dal cloridrato grezzo della *4-4-6-6-tetrametil-3-4-5-6-tetraidro-5-carbolina*. Per liberare la base si scioglie in acqua calda, si filtra da alcune impurezze e si alcalinizza con soluzione al 50% di K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Precipita un bel prodotto che viene seccato in stufa e cristallizzato da ligroina. Resa g 9 p. f. 147-8° All'analisi:

trov. % : N 12,56;  
per  $C_{15}H_{20}N_2$  calc. : 12,27.

*5-metil-3-7-dietil-2-3-4-5-6-7-esaidro-5-carbolina*. — Quantità equimolecolari di 1-metil-3-5-dietil-4-piperidone, preparato secondo Mannich e Schumann (5) e di fenilidrazina vengono scaldati per 5 ore a 100° eliminando a pressione ridotta l'acqua che si forma nella reazione. Si distilla poi a 151-3° e 0,5 mm. il *fenilidrazone dell'1-metil-3-5-dietil-4-piperidone*. All'analisi:

trov. % : N 16,12;  
per  $C_{16}H_{25}N_3$  calc. : 16,20.

Grammi 15 di questo fenilidrazone vengono disciolti in 400 cm<sup>3</sup> di alcol assoluto e la soluzione viene saturata con HCl gassoso raffreddando saltuariamente con acqua ghiacciata in modo da mantenere la temperatura tra 30 e 35°. Dopo 45 minuti si filtra il cloruro ammonico separatosi e si allontana l'alcol per distillazione a pressione ridotta. A un campione del cloridrato residuo sciolto in acqua si aggiunge una soluzione alcolica di acido picrico e si ottiene il *picrato della 5-metil-3-7-dietil-3-4-5-6-tetraidro-5-carbolina* che si cristallizza da alcol-etero. p. f. 126-8°. All'analisi:

trov. % : N 15,06;  
per  $C_{22}H_{15}N_5O_7$  calc. : 14,85.

Il rimanente della soluzione acquosa viene alcalinizzato fortemente con NaOH e la base separatasi estratta con etere. L'estratto etero, sec-

(5) Ber., 69: 2299 (1936).

cato su  $K_2CO_3$ , viene poi privato del solvente e l'olio residuo sciolto in  $125\text{ cm}^3$  di acido acetico glaciale. La soluzione acetica viene idrogenata in presenza di 1 g di ossido di platino. L'assorbimento è lento e si completa solo dopo 10 ore. Si filtra il catalizzatore, si concentra a pressione ridotta, si riprende con acqua e si alcalinizza fortemente con  $K_2CO_3$ . Si estrae con etere, si secca su  $K_2CO_3$ . Si elimina il solvente e si distilla. Si raccolgono g 7,2 di 5-metil-3-7-dietil-2-3-4-5-6-7-esaidro-5-carbolina, liquido molto viscoso p. eb.  $143-4^\circ$  a 1 mm che presto solidifica completamente, che però anche dopo ripetute cristallizzazioni da esano mostra un intervallo di fusione piuttosto ampio. Il composto è otticamente inattivo e non è stato fatto alcun tentativo di separazione degli stereoisomeri. All'analisi:

trov. % : N 11,64;  
 per  $C_{16}H_{24}N_2$  calc. : 11,47.

*Fenilidrazone del tropinone.* — Grammi 10,4 di tropinone e g 8 di fenilidrazina distillati di fresco vengono scaldati 5 ore a  $100^\circ$  in pallone aperto in modo da eliminare l'acqua che si forma nella reazione. Alla fine si attacca alla pompa e si distilla. Si ottengono g 12,5 di prodotto che bolle a  $171^\circ$  a 0,8 mm. Il cloridrato fonde con dec. a  $212-3^\circ$ . All'analisi:

trov. % : N 15,90;  
 per  $C_{14}H_{20}N_3Cl$  calc. : 15,82.

*Fenilidrazone dell'1-2-6-trimetil-4-piperidone.* — Grammi 28 di 1-2-6-trimetil-4-piperidone, preparato secondo Mannich <sup>(6)</sup> vengono trattati con g 22 di fenilidrazina raffreddando con ghiaccio. Terminato lo sviluppo di calore si toglie dal bagno frigorifero e si lascia riposare una notte al buio. Si elimina a pressione ridotta l'acqua formatasi nella reazione e si distilla il prodotto. Resa quasi teorica in sostanza che bolle a  $160-2^\circ$  a 0,7 mm. e a  $152^\circ$  a 0,3 mm. All'analisi:

trov. % : N 18,47;  
 per  $C_{14}H_{21}N_3$  calc. : 18,17.

Roma — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di chimica terapeutica.

<sup>(6)</sup> Arch. Pharm., 272: 323 (1934).