

76. S. CHIAVARELLI, E. F. ROGERS (*) e G. B. MARINI-BETTÒLO. — Ricerche su prodotti di sintesi sul modello degli alcaloidi delle Eritrine.

Riassunto. — Sono stati sintetizzati, sul modello degli alcaloidi dell'Eritrina ed in particolare del gruppo della eritralina, numerosi derivati della fenilettilammina, caratterizzati dalla presenza di un atomo di azoto terziario in β ad un anello benzenico ed adiacente ad un atomo di carbonio unito con tre radicali alchilici. Sullo stesso principio inoltre sono stati preparati alcuni derivati della 1-fenil-cicloesilammina.

Tutti questi prodotti sono stati ottenuti utilizzando la reazione di Ritter tra nitrili ed alcoli terziari e riducendo quindi con idruro di litio ed alluminio le ammidi che si formano.

Résumé. — On a synthétisé, sur le modèle des alcaloïdes de l'Eritrine et en particulier du groupe de l'Eritraline nombreux dérivés de la phényl éthylamine, caractérisés par la présence d'un atome d'azote tertiaire en β à un anneau benzénique et adjacent à un atome de carbone uni avec trois radicaux alkyliques. On a préparé en outre sur le même principe des dérivés de la 1-phényl-cyclohexylamine.

Tous ces produits ont été obtenus en utilisant la réaction de Ritter entre nitriles et alcools tertiaires et réduisant ensuite avec l'hydrure de lithium et aluminium les amides qui se forment.

Summary. — Numerous derivatives of phenylethylamine have been synthesized on the model of the Erythrine alkaloids and, in particular, of the Erythraline group. The derivatives are characterized by the presence of a tertiary nitrogen atom (in the beta-position to a benzene ring) which is adjacent to a carbon atom substituted with three alkyl radicals. Similar derivatives of 1-phenyl-cyclohexylamine have been prepared as well.

In all the syntheses, the Ritter reaction between various nitriles and tertiary alcohols was utilized to yield amides, which were subsequently reduced by lithium aluminum hydride to give the desired products.

Zusammenfassung. — Nach Art der Erythrin Alkaloïde und zwar besonders aus der Gruppe Erythralins, sind zahlreiche Derivate des

(*) Ospite dell'Istituto Superiore di Sanità con una borsa di studio della Merck and Co.

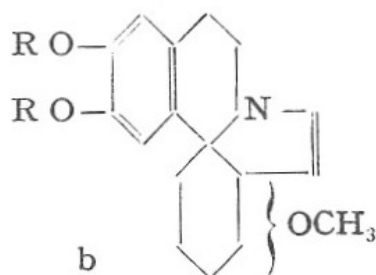
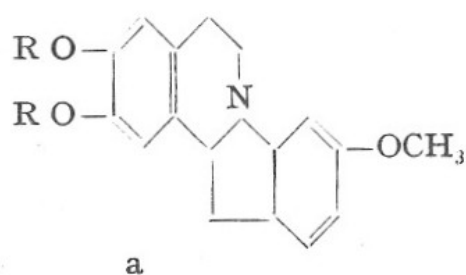
Phenylaethyl amins sintetisch hergestellt worden, die sich durch die Anwesenheit eines dreiwertigen Stickstoffatoms auszeichnen, das in β zu einem Benzen-ring und an ein C-atom, verdunnen ist und das gemeinsam mit der Alkyl Radikale Angelargert ist. Nach demselben Prinzip wurden ausserdem einige Derivate des 1-Phényl-cyclo-hexylamins dargestellt.

Alle diese produkte wurden vermittels der Ritters Reaktion zwischen Nitrilen und dreiwertigen Alkoholen erhlaten, un durch Reduktion der sich bildenden Amide mittels Lithium-Aluminium Hydrid.

L'interesse che presentano gli alcaloidi delle Eritrine ed in particolare i derivati della eritralina e della eritroidina per le loro proprietà farmacologiche e specialmente per la loro azione curarica per via orale, ci ha indotto a studiare la preparazione di alcuni composti sintetici sul modello dei naturali, come è stato fatto già con successo per numerosi altri alcaloidi, quali l'atropina, la cocaina, la morfina e l'ergotamina.

E' noto che gli studi di FOLKERS ⁽¹⁾ di DEULOFEU ⁽²⁾ e di BOEKELHEIDE ⁽³⁾ hanno consentito di mettere in chiaro che questi alcaloidi si possono suddividere in due gruppi fondamentali a seconda che derivino dalla eritralina o dalla eritroidina, cioè a seconda che contengano nella loro molecola un anello benzenico o meno.

Per i derivati del primo gruppo e cioè la eritralina, la eritrammina, la erisopina, erisodina, ecc. FOLKERS ha proposto la formula di costituzione (a), mentre recentemente PRELOG ⁽⁴⁾ ha avanzato, in base a una serie di nuove considerazioni chimiche e fisiche una nuova formula (b):



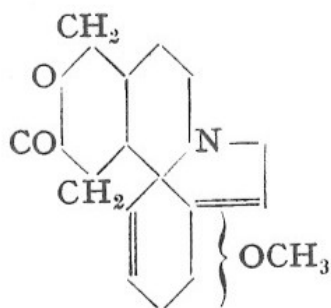
⁽¹⁾ FOLKERS e KONIUSZY, J. Am. Chem. Soc., 62, 1673 (1940); 73, 589 (1952).

⁽²⁾ LABRIOLA, DEULOFEU e BERINZAGHI, J. Org. Chem., 16, 90 (1951).

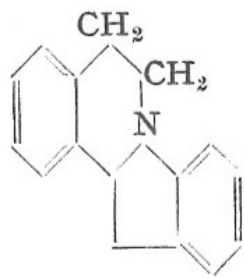
⁽³⁾ BOEKELHEIDE e SAVAGE, J. Am. Chem. Soc., 72, 2062, (1950); 73, 2286 (1951).

⁽⁴⁾ Mc. CARMACK, KUSICK e PRELOG, Helvetica Chim. Acta, 34, 1601 (1951); KENNER, KEORANA e PRELOG, Helvetica Chim. Acta, 34, 1969 (1951).

Questa ultima formula si riavvicina a quella che il BOEKELHEIDE (5) ha proposto per la β -eritroidina che non contiene però l'anello benzenico:



Il lavoro di sintesi in questo campo è ancora molto limitato in quanto, come si vede fino ad ora, le formule di struttura di queste sostanze sono ancora in discussione. Bisogna qui ricordare il lavoro di MATHEW e MENON (6) che hanno sintetizzato un composto sul tipo del sistema fondamentale (a):



Dato che gli alcaloidi naturali sono attivi come curari per via orale e che contengono soltanto un gruppo amminico terziario, si può supporre che questa attività sia legata alla particolare struttura dell'atomo di azoto. Per questo motivo abbiamo desiderato preparare composti di sintesi prendendo come modello la formula di PRELOG (b) che presenta un atomo di azoto terziario adiacente ad un atomo di carbonio che si trova unito a tre radicali alchilici.

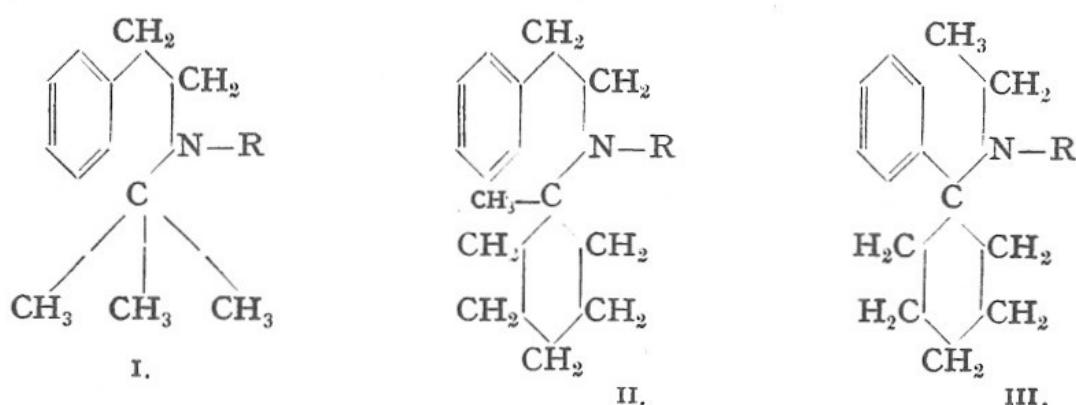
In questo primo lavoro abbiamo preso in esame la preparazione e lo studio di composti semplici sul modello degli alcaloidi delle Eritrine che rispondendo alle condizioni di cui sopra si possono considerare derivati della fenilettilammina, contenenti radicali tert-butilici (formula I) o metil-cicloesilici (formula II).

I composti della formula I sono stati ottenuti impiegando la reazione di Ritter, basata sulla formazione di un'ammide sostituita, da

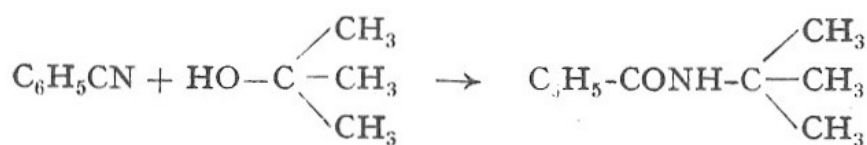
(5) BOEKELHEIDE, GRUNDON e WEINSTOCK, J. Am. Chem. Soc. 74, 1866 (1952).

(6) Proc. Ind. Acad. Sci., 29-A, 361 (1949); Chem. Abst., 44, 3998 (1950).

un nitrile e un alcool terziario in presenza di un opportuno catalizzatore (7).

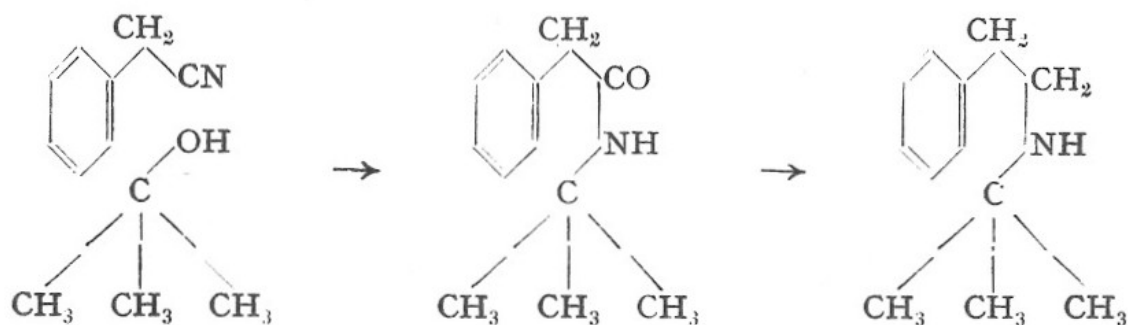


Come modello per lo studio di queste reazioni è stata impiegata la reazione tra nitrile benzoico ed alcool butilico terziario in presenza di acido solforico in ambiente acetico:



che porta alla formazione dell'ammide benzoica della ter-butilammina. Da quest'ammide per riduzione con idruro di litio ed alluminio si ha la corrispondente benzilammina, ma in difetto di reattivo si forma invece aldeide benzoica, come era stato osservato in casi analoghi da VISCONTINI e da ADANK (8):

La medesima reazione applicata al nitrile dell'acido fenilacetico porta all'ammide dell'acido fenilacetico con la tert-butilammina dalla quale per riduzione si ha la N-tert-butil-fenilettilammina:

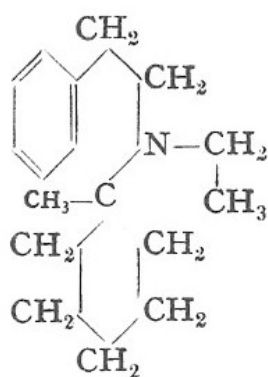


(7) RITTER e MINERI, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 4045 (1948); RITTER e KALJSH, 70, 4048 (1948); RITTER e BESON, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 4128 (1949); RITTER e HARTZEL, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 4130 (1949); LUSSKIN e RITTER, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 5577 (1950); RITTER e PLAUT, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 4076 (1951); RITTER e MURPHY, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 763 (1952).

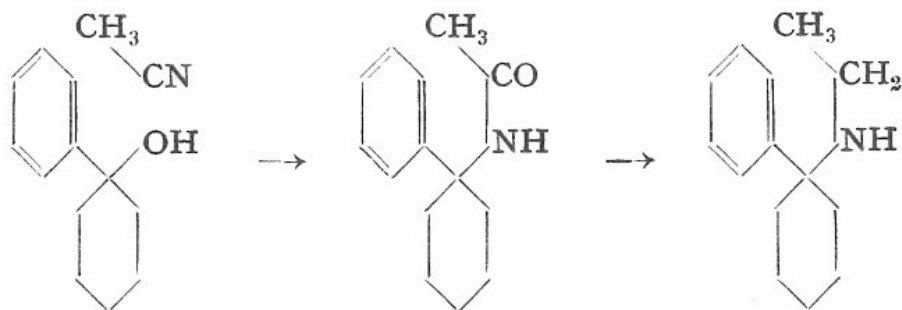
(8) VISCONTINI, *Helvetica Chim. Acta*, 35, 1803 (1952); VISCONTINI e ADANK, *Helvetica*, 35, 1342 (1952).

Delle ammine soprariportate sono state preparate con la reazione di Leuckart i derivati metilici quindi da questi derivati ammonici quaternari. Con gli ioduri alchilici sono stati invece ottenuti gli altri N-alchil-derivati.

I composti del tipo II sono stati ottenuti sempre con l'impiego della reazione di Ritter, facendo reagire il nitrile dell'acido fenilacetico con il metilcicloesano. In questo caso attraverso l'ammide e le ammine sono stati preparati i derivati metilico ed etilico, che si riavvicina notevolmente alla formula di PRELOG delle eritrine:



I composti del tipo III sono stati ottenuti facendo reagire l'acetoni-trile sul fenilcicloesano e riducendo quindi l'ammide risultante con idruro di litio ed alluminio:



E' interessante osservare che le rese di quest'ultima reazione sono state molto basse, a differenza di quanto si verifica negli altri casi nei quali il gruppo alcoolico terziario è adiacente a radicali alchilici o aliciclici.

Ad ogni modo questo metodo, che si può applicare alla sintesi delle fenilcicloesilammine, sostituite risulta molto più semplice e pratico di quello di KURSANOW ⁽⁹⁾ basato sulla nitratura e successiva riduzione del 1-fenil-1-nitro cicloesano.

⁽⁹⁾ Zhurnal Ob. Chem., 38, 4297 (1907); Chem. Zent., I, 1744 (1907).

PARTE SPERIMENTALE

I. - DERIVATI DELLA BENZILAMMINA

N-tert-butil-benzammide. — Grammi 37 di alcool butilico terziario vengono trattati con 59 g di benzonitrile disciolti in 50 cm³ di acido acetico. Si aggiungono poi lentamente e raffreddando 50 cm³ di acido solforico concentrato in 75 cm³ di acido acetico in modo che la temperatura della miscela non superi i 60°.

Dopo avere lasciato a riposo per 12 ore il prodotto si versa in un litro di acqua e si raccoglie sul filtro il precipitato cristallino che si fa asciugare all'aria.

Il prodotto cristallizzato dall'etere fonde a 136-137°. Resa 70 g. Effettuando una ulteriore cristallizzazione da metanolo non si ha innalzamento del p. f.

Il composto coincide con quello descritto da RITTER (7) che lo ha ottenuto per benzoilazione della tert-butilammina.

Riduzione con idruro di litio ed alluminio della N-tert-butil-benzammide a N-tert-butil-benzilammina (1202 I.S.).

A) Nel pallone di un apparecchio di Soxhlet si fa una soluzione di 2,25 g di idruro di litio ed alluminio in 275 cm³ di etere anidro, quindi si dispongono nel ditale 9,55 g di N-t-butil-benzammide e si riscalda a ricadere in modo che tutta la sostanza contenuta nel ditale venga lentamente estratta.

Dopo che tutta l'ammide è passata in soluzione si continua il riscaldamento per un'altra mezz'ora, poi la miscela di reazione viene raffreddata e decomposta con acqua e quindi con 100 cm³ di acido solforico al 10%.

Si estrae quindi la soluzione acida con etere e si ottiene per evaporazione del solvente un residuo che ha forte odore di benzaldeide. Questo residuo ripreso con etere di petrolio e raffreddato lascia separare una piccola quantità dell'ammide di partenza. Il filtrato disciolto in 300 cm³ di alcool assoluto viene trattato con una soluzione di 5 g di 2-4-dinitro-fenilidrazina in 10 cm³ di acido cloridrico. Si ottengono così 4,6 g di 2-4-dinitro-fenilidrazone, che cristallizzati dall'acido acetico fondono a 134-135°. Un campione del 2-4-dinitrofenilidrazone della benzaldeide fonde alla stessa temperatura e così pure il punto di fusione misto dei due campioni non dà abbassamento nel punto di fusione.

Lo strato acido dopo estrazione con etere viene alcalinizzato ed estratto nuovamente. Si ottiene così l'ammina che si neutralizza con acido clo-

ridrico. Si hanno così 2,3 g di cloridrato, che si cristallizza da metanolo-acetone e si decompone a 245-246°.

Il composto ha dato all'analisi:

trov. %.: N 7,12; Cl 17,94;
per $C_{11}H_{18}NCl$ calc. .: 7,01; 17,75.

B) Grammi 18 di N-tert-butil-benzammide vengono aggiunte in tre porzioni a una soluzione 8 g di idruro di litio ed alluminio in 300 cm³ di etere anidro.

Si riscalda poi la miscela a ricadere per 6 ore, si raffredda quindi e si aggiungono 50 cm³ di acqua goccia a goccia e quindi agitando energicamente altri 100 cm³ di colpo, quindi dopo avere aggiunto ghiaccio si acidifica con HCl al 10%.

La soluzione si estrae prima con etere, poi si alcalinizza con KOH al 20% e si estrae nuovamente con etere. Per evaporazione del solvente si ottiene un residuo che si distilla nel vuoto. Si hanno così 16 g di N-tert-butil-benzilammina, bollente a 80-85° a 5 mm.

Il prodotto è un olio incolore n_D^{18} : 1,4991.

Con acido picrico dà un picrato che fonde a 163°; con acido cloroplatinico un cloroplatinato che fonde a 194-195° e un perclorato che fonde a 220-221°.

N-metil-N-tert-butil-benzilammina (1206 I.S.). — Grammi 15 di N-tert-butil-benzilammina si riscaldano per 8 ore a ricadere con 10,5 g di formaldeide al 37% e 12,8 cm³ di acido formico all'85%. Il prodotto della reazione si riprende con acqua ghiacciata, si alcalinizza con idrato sodico al 40% e si estrae con etere.

Evaporato il solvente il residuo si distilla nel vuoto. Il prodotto bolle a 88-92° a 5 mm il suo indice di rifrazione è n_D^{17} : 1,501.

Il composto ha dato all'analisi:

per $C_{12}H_{19}N$ calc. : 7,95.
trov. % : 8,25;

N-metil-N-tert-butil-benzilammina iodometilato (1216 I.S.). — Grammi 2 di N-metil-N-tert-butil-benzilammina disciolti in acetone anidro vengono trattati con un eccesso di ioduro di metile disciolto in acetone. Si riscalda la miscela per alcuni minuti a b. m.

Per raffreddamento si separa il prodotto, che si ricristallizza dall'alcool. Il prodotto fonde a 204°.

All'analisi ha dato:

per $C_{13}H_{22}NJ$ calc. : 36,91.
trov. % : J 36,90;

II. - DERIVATI DELLA FENILETILAMMINA

N-tert-butilammide dell'acido fenilacetico (1158 I.S.). — In un pallone munito di refrigerante a ricadere si disciolgono 37 g di alcool butilico terziario, 59 g di cianuro di benzile in 50 cm³ di acido acetico glaciale e si aggiungono poi cautamente 50 g di acido solforico concentrato disciolti in 35 cm³ di acido acetico.

La soluzione si scalda spontaneamente, ma non si devono superare i 60°.

Si lascia poi la miscela a riposo per 12 ore e quindi si versa in acqua. Il composto precipita si raccoglie su filtro e si cristallizza da alcool etilico. Il composto puro fonde a 112-113°.

Il prodotto ha dato all'analisi:

trov. % : N 7,54;
per $C_{12}H_{19}N$ calc. : 7,32.

N-tert-butil-fenilettilammia (1159 I.S.). — Si sciolgono 10 g di *N-tert-butilammide dell'acido fenilacetico* in 100 cm³ di etere e 100 cm³ di benzolo anidri. Questa soluzione si fa poi gocciolare lentamente in un pallone munito di refrigerante a ricadere e di tubo a cloruro di calcio, contenente 4 g di idruro di litio ed alluminio, sciolti in 100 cm³ di etere e 100 cm³ di benzolo anidri.

La velocità di aggiunta della prima soluzione va regolata in modo da moderare la violenta reazione iniziale. Al termine di questa si riscalda il prodotto a ricadere per 16 ore.

Il prodotto della reazione si fa quindi gocciolare in mezzo litro di acqua e ghiaccio avendo cura che la temperatura non salga.

Si estrae poi con etere e si secca con carbonato potassico, si filtra per allontanare il solvente e il prodotto si rettifica nel vuoto.

Il composto bolle a 77-86° a 2 mm. E' un olio leggermente colorato in giallo $n_D^{18} 1,5345$. Resa 70% del teorico.

Il prodotto ha dato all'analisi:

trov. % : N 8,10;
per $C_{12}H_{19}N$ calc. : 7,90.

Il cloridrato del composto cristallizzato dall'alcool, si ottiene in tavolette bianche fondenti a 229-231°.

All'analisi ha dato:

trov. % : N 6,55;
per $C_{12}H_{19}N.HCl$ calc. : 6,58.

N-metil-N-tert-butyl-feniletilammina (1167 I.S.). — Grammi 17 di N-tert-butyl-feniletilammina si riscaldano per 8 ore a ricadere con 11,2 g di formaldeide al 37% e 12,8 g di acido formico all'85%.

Il prodotto della reazione si riprende con acqua ghiacciata si alcalinizza con soda caustica al 20% e si estrae con etere.

Il composto bolle a 90-93° a 3 mm (113° a 9 mm); è un olio trasparente incolore, D_4^{20} : 1,4909.

Il composto ha dato all'analisi

trov. % : N 7,52;
per $C_{13}H_{21}N$ calc. : 7,58.

Il composto dà un picrato che cristallizzato dall'alcool fonde a 177°.

N-metil-N-tert-butyl-feniletilammina iodometilato (1170 I.S.). — Grammi 1 di N-metil-N-tert-butyl-feniletilammina disciolto in acetone viene trattato con un eccesso di ioduro di metile disciolto in acetone e riscaldato a b.m. per alcuni minuti.

Si ha una energica reazione esotermica ed il prodotto si separa spontaneamente in aghetti bianchi cristallini.

Il composto cristallizza dall'alcool in aghi bianchi fondenti a 179-180°.

All'analisi il composto ha dato:

trov. % : J 37,63;
per $C_{14}H_{24}NJ$ calc. : J 38,0.

N-metil-N-tert-butyl-feniletilammina iodoetilato (1195 I.S.). — Si prepara come il precedente composto dall'ammina e ioduro di etile. Il composto è molto solubile, a differenza del precedente, in acetone e si ottiene solo allo stato cristallino per aggiunta di etere anidro.

Il prodotto cristallizzato da etere acetone fonde a 185°.

All'analisi ha dato:

trov. % : J 36,97;
per $C_{15}H_{26}NJ$ calc. : 36,68.

N-metil-cicloesilammide dell'acido fenilacetico (1168 I.S.). — In un pallone munito di refrigerante a ricadere si mette una soluzione di 57 g di metilcicloesanololo a 59 g di cianuro di benzile in 50 cm³ di acido ace-

tico, e si aggiungono quindi avendo cura che la temperatura non superi i 60°, 27 cm³ di acido solforico conc. disciolti in 25 cm³ di acido acetico glaciale.

Il prodotto si mantiene per due ore a 60°. Si ottengono così 80 g di ammidie a p. eb. 150-152° a 0,4 mm. Il composto è un olio, che solidifica per raffreddamento. Il prodotto fonde a 83-84°.

All'analisi ha dato:

trov. % : N 5,99;
per C₁₅H₂₁ON calc. : 6,05.

N-metil-cicloesil-fenilettilammia (1169 I.S.). — Grammi 7 di *N*-metil-cicloesilammide dell'acido fenilacetico si disciolgono in 300 cm³ di etere e benzolo anidri e si riducono secondo le modalità viste sopra con 24 di idruro di litio ed alluminio disciolti in 400 cm³ di etere-benzolo al 50%.

Il prodotto è un olio incolore che bolle a 103° a 0,3-0,4 mm (a 126-130° a 3 mm) n_D^{17} : 1,5191.

Il prodotto ha dato all'analisi:

trov. % : N 6,59;
per C₁₅H₂₃N calc. : 6,45.

Il composto dà un picrato che cristallizzato dall'alcool fonde a 154°

N-metil-(metil-cicloesil)β-fenilettilammia (1194 I.S.). — Grammi 12 di *N*-(metil-cicloesil)-fenilettilammia vengono riscaldati a ricadere per 8 ore con 11 g di formalina al 37% e 12,8 di acido formico all'85%.

Il prodotto si versa in acqua, si rende acido e si estrae con etere, si alcalinizza quindi e si estrae nuovamente con etere.

Il solvente si evapora ed il residuo si distilla nel vuoto.

Il prodotto è un olio incolore, $n_D^{18,5}$: 1,5205, che bolle a 131° a 3,5 mm.

All'analisi ha dato:

trov. % : N 6,32;
per C₁₆H₂₅N calc. : 6,07.

Il composto dà un picrato che cristallizzato dall'alcool fonde a 141°.

N-metil-metilcicloesil-β-fenilettilammia iodometilato (1198 I.S.). — Grammo 1 di ammina disciolta in acetone anidro viene trattato con un eccesso di ioduro di metile in acetone e riscaldato a b. m. per alcuni minuti.

Il prodotto molto solubile in acetone si separa per aggiunta di etere anidro o meglio di acetato di etile.

Il prodotto fonde a 141°; all'analisi ha dato:

trov. % : J 34,00;
per $C_{16}H_{25}N.CH_3J$ calc. : 34,02.

N-etil-metilcicloesil-β-fenilettilammina (1236 I.S.). — Grammi 10 di metilcicloesil-β-fenilettilammina, disciolti in 100 cm³ di acetone anidro vengono trattati con 14 g di carbonato potassico anidro e 8 g di solfato di etile e riscaldati per 6 ore a ricadere.

Si filtra la soluzione acetica al termine della reazione, si lava il precipitato con altro acetone, e si distilla quindi il solvente. Il residuo si riprende con acqua, si alcalinizza e si estrae con etere.

Il prodotto si purifica per distillazione. Il prodotto bolle a 152-156° a 5 mm n_D²⁴ : 1,5192.

Il composto ha dato all'analisi:

trov. % : N 5,9;
per $C_{17}H_{27}N$ calc. : 5,7.

Il composto dà un picrato che cristallizzato dall'alcool fonde a 129-130°.

N-etil-metilcicloesil-β-fenilettilammina iodometilato. — 1 g di *N-etil-metilcicloesil-β-fenilettilammina* viene riscaldato in tubo chiuso in stufa con un eccesso di ioduro di metile a 100° per 10 ore.

Il prodotto si riprende con alcool etilico e si ottiene così in cristalli che fondono a 221-222°.

III. - DERIVATI DELLA FENIL-CICLOESILAMMINA

N-acetil-1-fenilcicloesilammina. — Grammi 35 di fenilcicloesanololo vengono trattati con 122 g di acetone nitrite e con 10 cm³ di acido solforico in 12 cm³ di acido acetico glaciale e dibattuti per alcune ore.

Si separa così il prodotto, con rese molto basse intorno al 10-15%, sotto forma di cristalli bianchi che ricristallizzati da etere di petrolio fondono a 145°.

Il prodotto si può anche purificare per distillazione nel vuoto. Bolle a 150-157° a 0,15 mm.

Il prodotto ha dato all'analisi:

trov. % : N 6,64;
per $C_{14}H_{19}ON$ calc. : 6,45.

N-etil-1-fenil-cicloesilammina (1212 I.S.). — Grammi 6 di *N-acetil-1-fenilcicloesilammina* vengono trattati in soluzione di etere e benzolo

anidri con una soluzione di 3 g di idruro di litio ed alluminio disciolti in 100 cm³ di etere, e riscaldati a ricadere per 3 ore.

La soluzione si decompone con acqua ghiacciata, quindi si alcalinizza con idrato sodico e si estrae con etere.

Evaporato il solvente il residuo si rettifica nel vuoto.

Il composto bolle a 85-89°/0,1 mm il suo indice di rifrazione è n_D^{19} : 1,5299.

All'analisi ha dato:

trov. % : N 7,12;
per C₁₄H₂₁N calc. : 6,89.

Ringraziamo la Dr. M. Marzadro per avere gentilmente eseguito le microanalisi di questo lavoro.

Roma — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di chimica terapeutica

