

52. Bruno VISINTIN. — Adrenalina dall'adrenalone, per riduzione catalitica con Ni di Raney (\*).

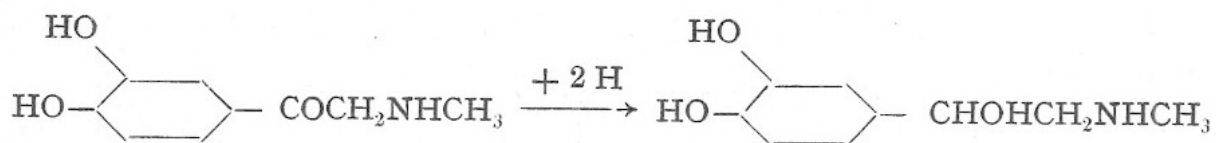
**Riassunto.** — Si descrive un procedimento di purificazione dell'adrenalone e riduzione catalitica di questo con idrogeno in presenza di Ni di Raney: il consumo di idrogeno e la resa della riduzione sono pressochè teorici.

**Résumé.** — L'A. décrit un procédé appliqué dans la purification de l'adrénalone et sa réduction catalytique avec l'hydrogène en présence du Ni de Raney; la quantité requise de l'hydrogène et celle du produit de la réduction, correspondent à peu près aux quantités théoriques.

**Summary.** — A processus of adrenalone — purification and it's reduction with hydrogen in the presence of Raney's Ni are described: the hydrogen consumption and the output are in accordance with the theoretical values.

**Zusammenfassung.** — Es wird ein Verfahren der Adrenalonreinigung und der katalytischen Reduktion dieser Substanz in Gegenwart von Raney'schen Ni beschrieben: der Wasserstoffverbrauch und das Reduktionsergebnis entsprechen fast genau den theoretischen Werten.

La riduzione della  $\omega$ -metilamino-aceto-pirocatechina (adrenalone) nel corrispondente amino-alcole, ha luogo facendo assumere al carbonile chetonico dell'adrenalone, due atomi d'idrogeno, secondo la reazione:



Conseguentemente l'atomo di carbonio del gruppo carbinolico diviene asimmetrico ed il prodotto risultante è costituito dalla d,l-adrenalina.

Per realizzare la idrogenazione in parola è necessario operare in presenza di catalizzatori adatti. Al riguardo sono stati sperimentati metalli diversi, come l'alluminio (1), il nichel (2) (3) (4), il palladio (5),

(\*) Presentato al VI Congresso Nazionale di Chimica e XXIII Congrès de Chimie Industrielle - Milano, 17-23 settembre 1950.

il platino (6) (7), il sodio (8); particolare cura è stata posta nella preparazione dei medesimi e nella realizzazione di condizioni sperimentali idonee. Ishiwara (9) ha trovato conveniente associare l'azione catalitica del palladio a quella del metodo elettrolitico.

Trattandosi della sintesi di un prodotto ormonico di notevole valore dal punto di vista farmacologico, le indagini e le realizzazioni conseguite al riguardo sono per lo più dominio di private industriali.

Tenuto conto dell'influenza attribuita al nichel in questo processo di riduzione, si è sperimentata l'azione catalitica del Ni di Raney, ottenuto mediante trattamento della lega Al-Ni con soluzione di idrossido di sodio.

### PARTE SPERIMENTALE

L'adrenalina necessaria alle indagini è stata preparata partendo dalla pirocatechina, seguendo le indicazioni di DZIERGOWSKI (10) e di OTT (11), per il passaggio a  $\omega$ -cloro-aceto-pirocatechina, e quelle di STOLZ (12) per la metilaminazione di quest'ultima. La metilamino-aceto-pirocatechina, che così si forma, venne raccolta su filtro e lavata con alcole etilico refrigerato. La ulteriore purificazione è stata effettuata sospendendo g 25 del prodotto medesimo in cm<sup>3</sup> 280 di alcole etilico ed acidificandolo quindi con cm<sup>3</sup> 16 di acido cloridrico concentrato. In tali condizioni il prodotto si scioglie, ma poco dopo si separa il cloridrato di adrenalone, sotto forma di cristalli biancastri. Il cloridrato venne lavato con alcole etilico e quindi disciolto in acqua; la soluzione, previa filtrazione, venne trattata con ammoniaca per spostare la base; quest'ultima, raccolta su filtro e lavata con alcole, ha l'aspetto di una polvere soffice di colore giallo chiaro. Fonde decomponendosi a 224° (il prodotto puro fonde decomponendosi a 230°) l'adrenalone così ottenuto è stato sottoposto a una serie di prove, tendenti a ridurre il relativo carbonile chetonico nel corrispondente gruppo alcolico.

Il Ni di Raney è stato preparato da una lega di Ni-Al, al 50% di alluminio, per trattamento con una soluzione di idrossido di sodio, seguendo il procedimento descritto da Covert e Adkins (13).

Le prove d'idrogenazione sono state eseguite solubilizzando l'adrenalone in mezzo acquoso, con idrossido di sodio e impiegando l'apparecchio illustrato nella guida di Chimica Organica Pratica di L. GATTERMANN - H. WIELAND, opportunamente adattato al caso. La pera d'idrogenazione, contenente l'adrenalone ed il catalizzatore, veniva fatta oscillare intorno alla parte superiore del tubo ripiegato a squadra, mentre nell'interno dell'apparecchio l'idrogeno veniva mantenuto ad una pressione di circa 0,1 atm. L'operazione si protraeva finchè non si notava ulteriore riduzione d'idrogeno entro il cilindro graduato che funge da gasometro.

PRIMA PROVA.

Grammi 0,5 di adrenalone si sciolgono in  $\text{cm}^3$  7 di soluzione N di idrossido di sodio e si sottopongono, in presenza di Ni di Raney conservato sotto alcole etilico, all'azione dell'idrogeno.

Il liquido, che inizialmente è giallognolo, si fa, nel corso della reazione, verdastro; dopo 4 ore non si nota più assorbimento di gas:

Consumo d'idrogeno,  $\text{cm}^3$  62,9 (considerati a  $0^\circ$  e 760 mm).

Si versa il contenuto della pera d'idrogenazione in  $13 \text{ cm}^3$  di acido cloridrico N, si decolora con carbone animale e si filtra. Si sposta quindi il prodotto della reazione con idrossido di ammonio e lo si lava con alcole ed etere: ha l'aspetto di una polvere cristallina biancastra, tendente al grigio. Rendimento: 50% del teorico.

SECONDA PROVA.

Grammi 3 di adrenalone, sciolti in  $\text{cm}^3$  35 di soluzione N di idrossido di sodio.

Ni di Raney ottenuto da g. 1,5 di lega.

A reazione ultimata, il liquido si versa in  $\text{cm}^3$  7 di acido cloridrico concentrato.

Idrogeno consumato:  $\text{cm}^3$  366.

Rendimento: 67% del teorico.

TERZA PROVA.

Grammi 6 di adrenalone, sciolti in  $\text{cm}^3$  35 di soluzione al 8% di idrossido di sodio.

Ni di Raney ottenuto da g. 2 di lega.

A reazione ultimata, il liquido è stato versato in  $\text{cm}^3$  7 di acido cloridrico al 13,5%

Durata della reazione: 7 ore.

Rendimento: 75% del teorico.

QUARTA PROVA.

Grammi 3,5 di adrenalone, sciolti in  $\text{cm}^3$  18,5 di soluzione al 8% di idrossido di sodio.

Ni di Raney ottenuto da g 1,7 di lega.

A reazione ultimata, si introducono nel palloncino, per aspirazione,  $\text{cm}^3$  15 di acido cloridrico al 14%.

Durata della reazione:  $5^{\text{h}} 7^{\text{m}}$ .

Idrogeno consumato:  $\text{cm}^3$  427.

Rendimento: 74,5% del teorico.

QUINTA PROVA.

Si sottopongono a riduzione g 6 di adrenalone, seguendo il procedimento della prova precedente, ma aumentando la pressione gassosa dell'idrogeno entro l'apparecchio, da 0,04 atm., alla quale veniva mantenuta nel corso delle prove precedenti, a quella di 0,1 atm.

Si nota una velocità di reazione, pari ad un assorbimento orario di  $\text{cm}^3$  260 di idrogeno.

Avendo cura, a reazione ultimata, di decantare il liquido, dal nichel depositatosi sul fondo della pera d'idrogenazione, si riduce con esso una ulteriore porzione di g 5 di adrenalone. In questo caso, invece di  $\text{cm}^3$  29,17 di soluzione di idrossido di sodio al 8%, se ne impiegano  $\text{cm}^3$  16,6. L'adrenalone, che in un primo tempo si scioglie, dà luogo nel corso della reazione ad un precipitato, il quale però verso la fine del processo di riduzione scompare. Si nota in questo caso una velocità di reazione pari ad un assorbimento orario di  $\text{cm}^3$  200 di idrogeno.

Rendimento: 89% del teorico.

Allo scopo di saggiare l'attività del catalizzatore sull'adrenalone, in ambiente acido, è stata eseguita una prova al riguardo:

Grammi 1 di adrenalone si sciolgono in  $\text{cm}^3$  7 di acido cloridrico N. Ni di Raney ottenuto da g 0,5 di lega.

L'agitazione del liquido, in ambiente d'idrogeno mantenuto alla pressione di circa 0,12 atm., è stata protratta per 7 ore.

La base, isolata dalla soluzione sottoposta al trattamento, è stata ulteriormente purificata per cristallizzazione del cloridrato in ambiente alcolico. Sono stati così isolati g 0,75 di prodotto.

Tenuto conto dell'aspetto di detto prodotto, del suo comportamento al calore, entro tubo capillare, e di quello del cloridrato relativo in ambiente alcolico, si deduce trattarsi di adrenalone.

In merito al comportamento del cloridrato di adrenalone e di quello di adrenalina in ambiente alcolico, si è notato che sospendendo ctg 5 di prodotto base in  $\text{cm}^3$  2,5 di alcoole etilico assoluto e acidificando quindi con una o due gocce di acido cloridrico conc., si nota nel caso dell'adrenalone una istantanea formazione di cristalli biancastri, costituiti dal cloridrato della base. All'esame microscopico si notano cristalli allungati, spesso associati in aggruppi regolari di due o quattro individui, saldati fra di loro ad una estremità in modo da figurare una « V », oppure due « V » unite per i rispettivi vertici. Si notano anche fasci di cristalli bacillari. L'adrenalina trattata nelle stesse condizioni, si scioglie e non dà luogo a formazione di cristalli, anche lasciando la soluzione per 24 ore in luogo refrigerato.

Sospendendo rispettivamente ctg 15 e ctg 50 di adrenalina in  $\text{cm}^3$  2,5 di alcole etilico assoluto, e aggiungendo la quantità di acido cloridrico conc., necessaria a salificarla, si è notato che l'adrenalina passa in ambo i casi in soluzione; tuttavia col riposo in ambiente refrigerato, si nota la deposizione di cristalli che all'esame microscopico risultano costituiti da lamelle a contorno esagonale e da aggregati lamellari oppure da prismi esagonali ben sviluppati, a seconda della velocità con cui si sono formati.

Da questa serie di indagini si deduce pertanto che:

1) La purificazione dell'adrenalone per cristallizzazione del cloridrato relativo in ambiente alcoolico, consente il facile allontanamento delle impurezze ed il rapido ottenimento di un prodotto di discreta purezza.

2) La riduzione dell'adrenalone ad adrenalina racemica, effettuata alla temperatura ordinaria, in presenza di Ni di Raney ed in ambiente alcalino, ha luogo con ottimo rendimento. Sottoponendo infatti a riduzione g 11 di adrenalone, in due riprese successive, si è riscontrato un rendimento in adrenalina, pari al 89% del teorico.

L'assorbimento d'idrogeno da parte dell'adrenalone è pressochè teorico. Nella seguente tavola sono riportati alcuni valori riscontrati in merito; essi esprimono l'idrogeno combinatosi con l'adrenalone in  $\text{cm}^3$ , considerati nelle condizioni ordinarie di temperatura e di pressione.

Valore sperimentale	Valore teorico
62,9	61,2
366,0	367,3
427,0	428,5

La velocità con cui si svolge la reazione dipende sensibilmente dalla intensità dell'agitazione della soluzione contenente l'adrenalone e dalla pressione alla quale si fa agire l'idrogeno, considerata nell'ambito in cui si sono svolte le prove.

L'aliquota di Ni di Raney, impiegata per ridurre una certa quantità di adrenalone, mantiene costante la sua attività catalitica nel corso della idrogenazione, tanto che è stato possibile riutilizzarlo per determinare la riduzione di una successiva porzione della base medesima.

L'adrenalina, isolata dalla soluzione sottoposta a idrogenazione, fonde a 198-200°. La soluzione acquosa al 1% del cloridrato relativo, sperimentata sull'occhio di rana, determina la dilatazione attiva della pupilla.

3) Facendo agire il Ni di Raney in ambiente leggermente acido, l'adrenalone non subisce alterazione di sorta ed è possibile recuperarlo in buona parte.

4) Esaminando il comportamento dell'adrenalone e dell'adrenalina, in alcole etilico convenientemente acidificato con acido cloridrico, è possibile distinguere dette basi l'una dall'altra; anche l'esame microscopico dell'abito cristallino dei due cloridrati, può essere di valido aiuto.

Roma, Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Chimica.

#### BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) D. R. P. 157300 di M. L.
  - (<sup>2</sup>) D. R. P. 512021 di Ciba.
  - (<sup>3</sup>) Oe. P. 115643.
  - (<sup>4</sup>) E. P. 296003.
  - (<sup>5</sup>) D. R. P. 254438 di Bayer.
  - (<sup>6</sup>) E. P. 92298.
  - (<sup>7</sup>) SSERGIJEWSKAYA S., FEDOTOWA M., *Ind. Organ. Chem.*, 2, 96 (1936).
  - (<sup>8</sup>) CIOCCA B., *Boll. Chim. Farm.*, 241 (1934).
  - (<sup>9</sup>) ISHIWARA F., *B.* 57, 1125 (1924).
  - (<sup>10</sup>) DZIERGOWSKI S., *J. russ. phys.-chem. Ges.*, 154 (1893).
  - (<sup>11</sup>) OTT E., *B.* 59, 1068 (1926).
  - (<sup>12</sup>) STOLZ F., *B.* 37, 4152.
  - (<sup>13</sup>) *Am. Chem. Soc.*, 54, 4116 (1932).
-