

9. Kurt ADANK, Stefano CHIAVARELLI e Anna Maria PIRELLI. — **Ricerche sui simpatolitici di sintesi nella serie della ergotamina.** — Nota XI — Su alcuni derivati contenenti funzioni amminiche ed ammidiche della 1-ammino-tetralina e della cicloesilammina.

**Riassunto.** — Nel quadro delle ricerche effettuate sui composti sul modello degli alcaloidi della Segale cornuta, gli AA. descrivono la preparazione di una serie di derivati della glicinammide e della  $\beta$ -alaninammide la cui molecola contiene i sistemi della 1-ammino-tetralina e della cicloesilammina.

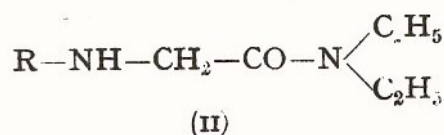
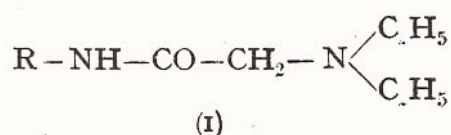
**Résumé.** — Dans le cadre de recherches entreprises sur les modèles simplifiés des alcaloïdes de l'ergot, les auteurs décrivent la préparation d'une série de dérivés de la glycineamide et de la  $\beta$ -alanineamide dont la molécule renferme les noyaux de la 1-tétralyamine et de la cyclohexylamine.

**Summary.** — In connection with studies of simplified models of the ergot alkaloids a series of cyclohexylamine and  $\alpha$ -aminotetraline derivatives of glycineamide and  $\beta$ -alanineamide have been prepared.

**Zusammenfassung.** — Als Beitrag zum Studium der vereinfachten Modelle der Mutterkornalkaloïde wird eine Reihe von Derivaten des Glycinamides und des  $\beta$ -Alaninamides beschrieben, die das Cyclohexylaminoder das 1-Aminotetralingeruest enthalten.

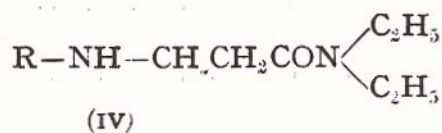
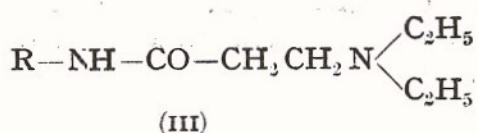
In alcuni precedenti lavori erano state messe in evidenza le particolari proprietà farmacologiche dei derivati della 2-ammino-tetralina contenenti catene caratterizzate dalla presenza di funzioni amminiche ed ammidiche <sup>(1)</sup>.

Gli aggruppamenti rivelatisi più interessanti sono quelli della glicinammide che presentano azione ocitocica:



<sup>(1)</sup> MARINI-BETTÒLO, CHIAVARELLI e BOVET: Gazz. Chim. Ital. 80, 281 (1950).

mentre quelli della  $\beta$ -alaninammide mostrano azione simpatolitica:



Abbiamo pertanto preparato una serie di derivati di questo tipo sostituendo al radicale della 2-tetralina quello della 1-tetralina e della cicloesilammina.

I composti risultanti possono anch'essi considerarsi quali modello dell'acido lisergico come era anche stato messo in evidenza da uno di noi in una precedente comunicazione (2).

Nel corso di questa ricerca abbiamo anche avuto l'occasione di mettere a punto la preparazione della 1-ammino-tetralina per idrogenazione catalitica sotto pressione, in assenza di solvente della  $\alpha$ -naftilammina. L'impiego di nichel-Raney consente di avere rese che si avvicinano al 20 per cento

La preparazione delle glicinammidi e delle  $\beta$ -alaninammidi di questa serie è stata effettuata seguendo le tecniche già descritte per gli analoghi prodotti derivati dalla 2-ammino-tetralina (1).

In modo del tutto identico procede la preparazione dei derivati della cicloesilammina.

I diversi prodotti qui preparati (vedi Tab. 1) sono stati studiati sia dal punto di vista della loro azione simpatolitica sia rispetto agli effetti che essi esercitano sull'utero, ed i principali risultati sono stati riferiti altrove (3).

Essi si possono riassumere nel modo seguente:

1) Nessuno dei derivati studiati ha mostrato un'attività simpatolitica caratteristica; le differenze che esistono sotto questo aspetto tra i derivati della 1-ammino-tetralina e della 2-ammino-tetralina possono ricollegarsi alle osservazioni già classiche sull'attività dell' $\alpha$  e  $\beta$ -naftilammina e in modo più generale all'importanza della posizione del gruppo amminico per i medicinali simpatolitici e simpaticomimetici.

2) Alcuni dei composti studiati in questa nota hanno dimostrato una netta azione ocitocica sull'utero isolato di coniglio.

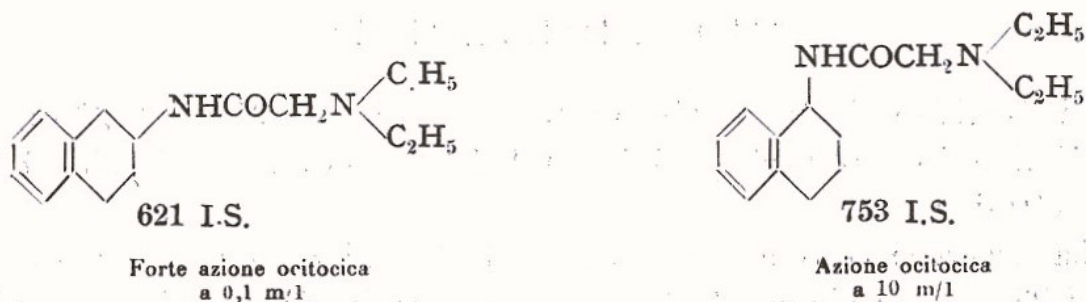
Nella serie della glicinammide, la N,N-dietil-N'-(1-tetralil)-glicinammide (753 IS) e la N-1-tetralil-N'-dietil-glicinammide (1112 I. S.) provocano la contrazione dell'utero isolato alla concentrazione di 10 mg/l.

(2) MARINI-BETTÒLO, CHIAVARELLI, F. BOVET-NITTI e BOVET: Riassunti comunicazioni VI. Congresso Naz. di Chimica, Milano 13-23 sett. 1950, pag. 105.

(3) BOVET, BOVET-NITTI e LONGO: Rend. Ist. Sup. Sanità 15, 925 (1952).

La N,N,dietil-N'-cicloesil-glicinammide (751 I. S.) è invece praticamente inattiva.

Il confronto tra il 753 I. S. e il 621 I. S. mostrano l'importanza che ha la posizione relativa della catena laterale rispetto all'anello benzenico:



## PARTE SPERIMENTALE

### 1-AMMINO-TETRALINA

La 1-ammino-tetralina viene comunemente ottenuta per riduzione della  $\alpha$ -naftilammina in alcool amilico con sodio metallico (4).

Noi abbiamo desiderato prepararla per idrogenazione catalitica come avevamo già fatto per la 2-amminotetralina.

Nella letteratura chimica si trova che Komatsu e Amatatsu (5) avevano effettuato questa reazione, nel corso di una ricerca sulla riduzione delle nitronaftaline, impiegano idrogeno sotto pressione a 150° e 100 atmosfere in presenza di nichel ridotto. Gli AA. non riportano nè le rese nè le modalità per isolare il prodotto.

Noi abbiamo operato in condizioni analoghe alla idrogenazione della  $\beta$ -naftilammina, e cioè in assenza di solvente a 100 atmosfere iniziali e a 160° impiegando come catalizzatore Ni-Raney (20 g. per 100 g. di  $\alpha$ -naftilammina) (6).

In diverse preparazioni è stata ottenuta una resa media del 20%. Il prodotto della reazione viene disciolto in etere per separare la 1-ammino-tetralina e trattato a lungo con una corrente di anidride carbonica. In queste condizioni precipita soltanto il carbonato della base che si purifica per lavaggio con etere sul filtro.

Dal carbonato si libera la base, disciogliendolo prima in acido acetico diluito e quindi alcalinizzando fortemente con soda al 40% a freddo.

Il prodotto si estrae di nuovo con etere, si secca con carbonato po-

(4) ROWE: I. Soc. Dyers Colorists 35, 128, (1919).

(5) Mem. Coll. Science Kyoto Imp. Univ. Serie A 13, 329 (1930) Chem. Zbl. 31, I, 613.

(6) TAMMELIN, LÖFGREN: Acta Chem. Skand. 1, 871, (1948) Chem. Ab. 42, 7444 (1948).

tassico la soluzione, si evapora il solvente ed il residuo si rettifica nel vuoto. Bolle a 105-110° a 4 mm.

Il picrato fonde a 205-207°.

N-ALCHIL-N-(1-TETRALIL-)GLICINAMMIDI  
(1110I.S., 1111I.S., 1112I.S.)

Si riscaldano in tubo chiuso a bagno maria per 24 ore 1/20 di g/mol di N,N-dimetil-cloro-acetammidi con 1/40 di grammo molecole di 1-ammino tetralina (\*).

La massa si riprende con acqua, si alcalinizza con carbonato potassico al 25% e poi viene estratta con cloroformio. La soluzione seccata su K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> si distilla, il residuo si rettifica nel vuoto. I prodotti sono generalmente oleosi, e cristallizzano dopo qualche tempo.

N'-ALCHIL-N-(1-TETRALIL)-β-ALANINAMMIDI  
(1113I.S., 1114I.S., 1115I.S.)

Si preparano come le precedenti facendo reagire la 1-ammino-tetralina con l'N,alchil-alogeno-propionammidi (\*\*).

I prodotti sono oli che cristallizzano dopo qualche tempo.

N-CLOROACETIL-1-AMMINO-TETRALINA (752 I.S.)

Si fa reagire il cloruro di cloracetile sulla 1-ammino-tetralina in rapporti equimolecolari a -10° in presenza di un equivalente di idrato sodico all'8%.

Il prodotto si separa per filtrazione, si secca e si ricristallizza da alcool diluito o benzolo.

Il composto fonde a 130-132°.

N-β-BROMO-PROPIONIL-1-AMMINO-TETRALINA (880 I.S.)

Si prepara come la precedente facendo reagire il cloruro di β-propionil sulla 1-ammino-tetralina.

Il prodotto ricristallizzato dall'alcool diluito fonde a 112-113°.

---

(\*) Le ClCH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ClCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, ClCH<sub>2</sub>CON(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> impiegate come intermedi sono state sintetizzate secondo JACOBS e HEIDELBERGER (J. biol. Chem. 21, 148-149 (1915)).

(\*\*) Le N,N-dialchil-alogeno propionamidi impiegate come intermedi cioè BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> sono state preparate secondo MARINI-BETTÒLO, LANDI-VITTORY e BOVET (questi Rendiconti 15, 845 (1952)).

N-ALCHIL-N'-(1-TETRALIL-GLICINAMMIDE

(794 I.S., 1107 I.S., 753 I.S.)

Si riscalda in un tubo chiuso a bagno maria per 24 ore 1/20 di g/mol di N-cloroacetil-l-ammino-tetralina con un eccesso di soluzione benzenica della alchilammina.

Il composto si riprende con acqua, si alcalinizza con carbonato potassico al 25% e si estrae con cloroformio. Dopo avere evaporato il solvente si distilla nel vuoto il prodotto.

I composti sono oli, ad elevato punto di ebollizione, che per raffreddamento solidificano.

N-ALCHIL-N'-(1-TETRALIL) $\beta$ -ALANINAMMIDI

(803 I.S., 1108 I.S., 1109 I.S.)

Si preparano come i prodotti precedenti facendo reagire le ammine sulla N- $\beta$ -bromopropionil-l-ammino-tetralina.

I prodotti sono oli incolori, che dopo qualche tempo solidificano.

N'-CICLOESIL-N,N-DIETIL-GLICINAMMIDE (754 I. S.)

Si fa reagire, come sopra riportato per la l-ammino-tetralina, il cloruro di cloracetile sulla N-cloracetil-cicloesilammina.

Si ottiene così l'N-cloracetil-cicloesilammina, che cristallizzato dall'acool fonde a 102-103°. Questo composto si fa reagire con dietilammina anidra a b. m.

Il prodotto si purifica per distillazione a bassa pressione. Bolle a 158° a 12 mm.

Il composto ha dato all'analisi:

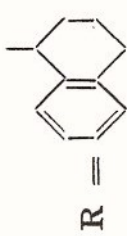
trov. % N	13,70
calc.	13,30

per C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O N<sub>2</sub>

N'-CICLOESIL-N,N-DIETIL- $\beta$ -ALANINAMMIDE (1156 I. S.)

Si fa reagire il cloruro dell'acido  $\beta$ -bromopropionico (1 mol) con cicloesilammina (1 mol) in presenza di 1 equivalente di NaOH 8%. Si forma N- $\beta$ -bromopropionil-cicloesilammina che cristallizza da alcool diluito e fonde a 112-113°.

TABELLA I

	R = 	FORMULA	PM	P. f.	P. eb.	ANALISI	
						N. calc.	N. trov.
I	R-NHCOCH <sub>2</sub> Cl	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> ONCl	223,62	130—132°	—	—	—
II	R-NH-COCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub>	232,32	—	5 mm/172—175°	12,06	12,49
III	R-NH-COCH <sub>2</sub> NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub>	232,32	—	5 mm/164—172°	12,06	11,90
IV	R-NH-COCH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> ON <sub>2</sub>	260,37	—	4 mm/184—188°	10,76	11,00
V	R-NH-COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> ONBr	281,29	113—114°	—	—	—
VI	R-NH-COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>2</sub>	246,34	—	4 mm/185—187°	11,37	11,41
VII	R-NH-COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> ON <sub>2</sub>	274,39	—	4 mm/189—192°	10,21	10,01
VIII	R-NH-COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>2</sub>	246,34	—	5 mm/208—209°	11,37	11,07
IX	R-NH-CH <sub>2</sub> CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub>	232,32	—	0,8 mm/165—168°	12,06	12,15
X	R-NH-CH <sub>2</sub> CONHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub>	232,32	—	0,4 mm/153—162°	12,06	12,14
XI	R-NH-CH <sub>2</sub> CON(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> ON <sub>2</sub>	260,37	—	0,8 mm/177—180°	10,76	10,66
XII	R-NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>2</sub>	246,34	—	0,2 mm/137—142°	11,37	11,34
XIII	R-NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>2</sub>	246,34	—	0,4 mm/175—180°	11,37	11,43
XIV	R-NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CON(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> ON <sub>2</sub>	274,39	—	0,4 mm/150—158°	10,21	10,44

Questo prodotto viene fatto reagire con eccesso di dietilammina anidra. Il prodotto è un olio che bolle a 0,8 mm. a 140-145°.

Il composto ha dato all'analisi:

trov. % N	12,53
calc. % N	12,38

per  $C_{13}H_{26}O N_2$

N-CICLOESIL-N'-N'-DIMETIL- $\beta$ -ALANINAMMIDE (1154 I. S.)

Si ottiene secondo la tecnica generale facendo reagire ciclo-esilamina (2 mol) con dimetilammide dell'acido- $\beta$ -bromopropionico (1 mol).

Il prodotto è un olio che bolle a 0,2 mm. a 110-115°; all'analisi ha dato:

trov. % N	14,36
calc. % N	14,43

$C_{11}H_{22}ON_2$

Uno di noi (K.A.) ringrazia la Schweizerische Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie di aver reso possibile l'esecuzione di questo lavoro.

Roma - Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Chimica terapeutica.

---