

37. A. CALÒ, Vera EVDOKIMOFF e Celeste CARDINI. — Piridin-3-acetamidi sostituite - Nota I. (*)

Riassunto. — Si è iniziato lo studio di una prima serie di amidi sostituite dell'acido piridin-3-acetico, omologo superiore dell'acido nicotnico, con radicali arilici, alchil-arilici, ed eterociclici.

Come prima serie, sono state sintetizzate le amidi corrispondenti alle seguenti basi: benzilamina, β -feniletilamina, β -fenilisopropilamina, β -fenilisopropil-N-metilamina, pirrolidina, morfolina e piperidina. Delle amidi si sono preparati i picrolonati ed i cloridrati.

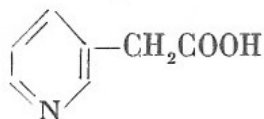
Queste ricerche sono state intraprese come seguito di precedenti studi su di un'analogia serie di nicotinamidi sostituite, che hanno rivelato interessanti proprietà farmacologiche.

Summary. — The study has been initiated of a series of amides substituting 3-pyridine-acetic acid, the superior homologue of nicotinic acid, with aryllic, alkyl-aryllic and heterocyclic radicals.

As first series, the amides corresponding to the following bases were synthesized: benzylamine, β -phenyl-ethylamine, β -phenyl-isopropylamine, β -phenyl-isopropyl-N-methylamine, pyrrolidine, morpholine and piperidine. The picrolonates and chlorhydrates were prepared from the amides.

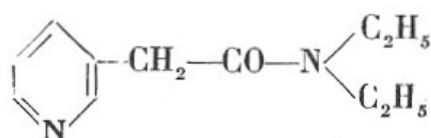
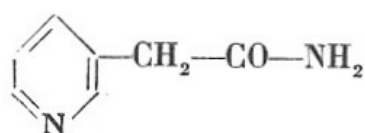
This research has been undertaken as a continuation of preceeding studies on a similar series of substituted nicotinamides which revealed interesting pharmacological properties.

Con una nota preliminare di un nostro collaboratore, V. QUERCIA (¹), sono state annunciate recentemente le ricerche da noi intraprese su di una serie di amidi sostituite dell'acido piridin-3-acetico, omologo superiore dell'acido nicotinico:



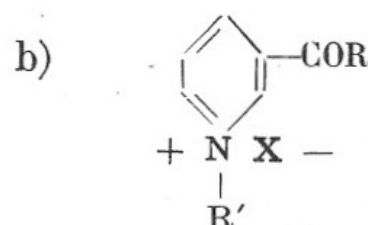
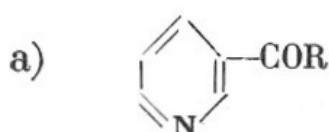
(*) Comunicazione al IX Congresso Nazionale di Chimica tenuto congiuntamente con la Société Suisse de Chimie (Napoli 27 maggio-2 giugno 1962).

L'acido piridin-3-acetico è stato ottenuto nel 1941 da HARTMANN e BOSSHARD ⁽²⁾ i quali ne hanno descritto pure l'amide e la dietilamide:



in quest'ultima è stata rilevata un'attività analettica affine a quella della dietilamide dell'acido nicotinico.

Già nel 1930 due di noi hanno pubblicato ⁽³⁾ ⁽⁴⁾ le ricerche effettuate su di una serie di nicotinamidi sostituite con gruppi arilici ed alchilarilici, e su di una corrispondente serie di derivati quaternari, secondo i due schemi generali a) e b):



Nello schema a), R è il radicale corrispondente alla amina di partenza, nello schema b) R ha lo stesso significato, R' è un gruppo alchilico ed X è l'anione.

Gli iodoalchilati di alcuni termini della serie hanno dimostrato possedere attività farmacologiche notevoli: in particolare un antagonismo caratteristico di fronte agli effetti ipertensivi dell'adrenalina, che non era stato finora segnalato per tale classe di composti.

Si sono rivelati attivi segnatamente due composti, lo iodometilato di N-fenilnicotinamide e lo iodometilato di N-β-fenilisopropilnicotinamide.

Nel 1933, e cioè tre anni dopo la pubblicazione di questo lavoro, da ARBUZOV e coll. ⁽⁵⁾ veniva comunicata come novità la preparazione di uno dei composti già precedentemente sintetizzati: la N-β-fenilisopropilnicotinamide (dagli AA. denominata « phenatine »), di cui si descriveva anche il fosfato, senza specificarne peraltro eventuali applicazioni terapeutiche. La « phenatine » risulta anche riportata da un conosciuto indice farmaceutico ⁽⁶⁾.

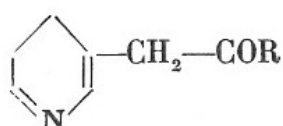
Nel riprendere attualmente queste ricerche, abbiamo fissato la nostra attenzione sull'acido piridin-3-acetico, perchè, sebbene le proprietà farmacodinamiche di questo composto siano simili a quelle dell'acido

nicotinico (come l'attività vasodilatatrice o ipotensiva), tuttavia esso ha caratteristiche proprie che lo differenziano nettamente da quest'ultimo.

Uno studio sulle proprietà biologiche e terapeutiche dell'acido piridin-3-acetico è stato pubblicato da F. M. CHIANCONE (7) il quale rileva che il composto, oltre ad avere una tossicità ancora più bassa di quella dell'acido nicotinico, viene eliminato inalterato per via urinaria e non è fattore di crescita per il *Lactobacillus arabinosus*.

L'autore passa poi in rassegna le ricerche con cui si è studiata l'azione ipocolesterolemizzante e regolatrice di alcuni rapporti delle frazioni lipidiche nel sangue dell'acido piridin-3-acetico, azione che si prospetta alquanto diversa da quella rilevata nell'acido nicotinico.

Le piridin-3-acetamidi da noi preparate corrispondono allo schema generale



e comprendono, in una prima serie, i termini indicati nella seguente tabella:

N. d'ordine	R=	N O M E
I	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	N-benzil-piridin-3-acetamide
II	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	N-β-fenilettil-piridin-3-acetamide
III	$-\text{NH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	N-β-fenilisopropil-piridin-3-acetamide
IV	$-\underset{\text{CH}_3}{\text{N}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	N-β-fenilisopropil-N-metil-piridin-3-acetamide
V	$-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{cases}$	N-piridin-3-acetil-pirrolidina
VI	$-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{cases} \text{O}$	N-piridin-3-acetil-morfolina
VII	$-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{cases} \text{CH}_2$	N-piridin-3-acetil-piperidina

Come si rileva dalla tabella, i composti I, II, III, IV, corrispondono ad alcuni termini principali della serie di nicotinamidi precedentemente ottenute. Il composto III, N- β -fenilisopropilpiridin-3-acetamide, è già descritto nella nota preliminare di V. QUERCIA ⁽¹⁾. I termini V, VI, VII, sono piridin-3-acetil-derivati di amine cicliche, e precisamente della pirrolidina, della morfolina e della piperidina; tali derivati presentano interesse poichè possono considerarsi come modelli chiusi della dietilamide dell'acido piridin-3-acetico, già preparata e descritta, come si è detto in principio, da HARTMANN e BOSSHARD ⁽²⁾.

Il procedimento seguito per la preparazione di questa prima serie di piridin-3-acetamidi sostituite è sostanzialmente uguale a quello da noi a suo tempo adottato per la sintesi delle nicotinamidi sostituite ⁽³⁾. L'unica modifica consiste nell'operare in presenza di un solvente (cloroformio anidro), per cui la reazione decorre a una temperatura meno elevata e la sua durata viene di conseguenza prolungata.

Delle amidi sono stati preparati i picrolonati ed i cloridrati, i quali ultimi si presentano particolarmente adatti per le prove farmacologiche, che saranno eseguite in un secondo tempo. Per i composti IV e V i sali sono serviti per la caratterizzazione analitica poichè le amidi si presentano rispettivamente come liquido denso e come massa pastosa, non cristallizzabili.

Nella parte sperimentale non viene riportato il termine III già descritto nella citata nota preliminare.

PARTE SPERIMENTALE

La tecnica di preparazione è stata pressochè identica per tutta la serie di piridin-3-acetamidi, salvo alcune lievi variazioni determinate caso per caso dalle proprietà peculiari di ogni amide, e di cui si farà cenno singolarmente. Riassumiamo qui brevemente la tecnica seguita.

In un pallone a tre colli, munito di agitatore, refrigerante a ricadere e imbuto a rubinetto, vengono poste quantità equimolecolari di base e di acido piridin-3-acetico, sciolte in cloroformio anidro. In questa soluzione si fa gocciolare molto lentamente e sotto buona agitazione, quantità equimolecolare di ossicloruro di fosforo. Contemporaneamente si fa salire la temperatura del bagno a 85-90°. In un primo tempo si forma generalmente un precipitato, costituito dai cloridrati dei due componenti, che in seguito si ridiscioglie dando luogo a una soluzione omogenea, di colore che varia da bruno chiaro a bruno rossiccio. Si fa bollire a ricadere fino a che cessa praticamente lo sviluppo di acido cloridrico, e si lascia in riposo per alcune ore.

Si estrae quindi la soluzione cloroformica con acido cloridrico diluito; la soluzione cloridrica si alcalinizza con una soluzione di carbonato sodico al 40 per cento circa. La soluzione acquosa alcalina viene quindi estratta con un solvente appropriato, la cui scelta dipende dalla solubilità del prodotto di reazione. Convien tuttavia estrarre la soluzione alcalina una prima volta con etere, per eliminare le eventuali tracce della base di partenza che non ha reagito; le amidi di questa serie sono generalmente poco solubili in etere, ad eccezione della N-piridin-3-acetil-morfolina, alquanto più solubile. Ciò semplifica il successivo procedimento di purificazione, sia che l'amide venga distillata nel vuoto, sia che venga cristallizzata direttamente.

Pertanto, quando in seguito si parla di « soluzione alcalina » ci si riferisce alla soluzione ottenuta per alcalinizzazione con carbonato sodico della soluzione cloridrica, estratta una volta con etere.

N.benzil-piridin-3-acetamide.

La soluzione alcalina viene estratta con acetato di etile. Dopo eliminazione del solvente si ottiene un residuo di colore giallo rossiccio, semisolido.

Il residuo si distilla nel vuoto ($p = 0,02-0,03$ mm); a $195-200^{\circ}$ passa un liquido molto denso che col tempo si rapprende in una massa solida bianca. Resa 80 per cento. L'amide è molto solubile in alcool, benzolo, cloroformio, acetato di etile, meno in ligroina e in etere, pochissimo in etere di petrolio. Si può cristallizzare da ligroina o da una miscela di ligroina e benzolo (2:1) o di benzolo ed etere di petrolio (1:1).

Per l'analisi si è ricristallizzata da etere di petrolio. Aghetti bianchi a p.f. $96-97^{\circ}$.

	trov. %	C 74,00	H 6,20
per $C_{14}H_{14}N_2O$	calc.	74,30	6,24

Con acido picrolonico in soluzione alcoolica si ottiene il picrolonato, che cristallizza dall'alcool in lunghi aghi gialli lucenti a p.f. $209,5-211^{\circ}$ (decomp.).

	trov. %	N 16,56
per $C_{24}H_{22}N_6O_6$	calc.	16,60

Si fa passare acido cloridrico gassoso nella soluzione in acetato di etile dell'amide e si diluisce poi con etere: si ottiene il cloridrato sotto

forma di polvere bianca, molto igroscopica e molto solubile in alcool. Cristallizzato da una miscela di alcool ed etere fonde a 122-124°.

	trov. % Cl	13,41
per $C_{14}H_{14}N_2O.HCl$	calc.	13,49

N-β-feniletil-piridin-3-acetamide.

Si estrae la soluzione alcalina con acetato di etile e, con il solito procedimento, si ottiene un residuo denso di colore rossastro. Il residuo si distilla nel vuoto ($p = 0,01-0,02$ mm) e si raccoglie la frazione che passa a 180° sotto forma di liquido denso, che si rapprende in una massa solida bianca. Resa 85% circa. L'amide è molto solubile in alcool, benzolo, cloroformio, acetato di etile, meno in ligroina ed etere di petrolio.

Cristallizza da una miscela di ligroina ed etere di petrolio (1:2) in scagliette lucenti a p.f. 88-89°.

	trov. % C	74,61	H	6,84	N	11,66
per $C_{15}H_{16}N_2O$	calc.	74,97		6,71		11,66

Il picrolonato, ottenuto aggiungendo acido picrolonico (soluzione alcoolica satura) alla soluzione alcoolica dell'amide, cristallizza dall'alcool in aghetti gialli a p.f. 170-171,5° (decomp.).

	trov. % N	16,57
per $C_{25}H_{24}N_6O_6$	calc.	16,66

Il cloridrato, preparato nello stesso modo che per l'amide precedente, cristallizza da alcool-etere in cristalli bianchi molto igroscopici p.f. 98-100°.

	trov. % Cl	13,01
per $C_{15}H_{10}N_2O.HCl$	calc.	12,81

N-β-fenilisopropil-N-metil-piridin-3-acetamide.

La soluzione alcalina viene estratta con acetato di etile. Il residuo ottenuto dopo eliminazione del solvente, previo essiccamento su Na_2SO_4 , si presenta come una massa fluida densa, di colore bruno chiaro. Distillando nel vuoto ($p = 0,01-0,02$ mm), passa a 174-175° un liquido denso di colore paglierino che non solidifica nemmeno dopo prolungato riposo. Resa 76% circa.

L'amide è molto solubile in alcool, cloroformio, acetato di etile, meno in etere e in ligroina, poco solubile in etere di petrolio.

Il picrolonato, ottenuto in soluzione alcoolica, può essere cristallizzato dall'acqua oppure dall'alcool diluito (1:1), dal quale si ottiene in bei cristalli gialli a p.f. 180-182° (decomp).

	trov. %	C 60,90	H 5,54	N 15,73
per $C_{27}H_{28}N_6O_6$	calc.	60,89	5,30	15,78

Il cloridrato si ottiene facendo passare acido cloridrico gassoso in una soluzione in acetato di etile dell'amide, ma non si riesce a purificarlo a causa della estrema igroscopicità.

N-piridin-3-acetil-pirrolidina.

La soluzione alcalina viene estratta preferibilmente con acetato di etile, benchè questa amide sia piuttosto solubile anche in etere.

Con il solito procedimento si ottiene un residuo semisolido, di colore giallo arancione. Alla distillazione nel vuoto ($p = 0,05$ mm), a 135-140° passa un liquido molto denso, che col tempo si rapprende in una massa solida pastosa. Resa 66% circa.

L'amide è molto solubile in alcool, cloroformio, acetato di etile, benzolo, meno in ligroina, etere ed etere di petrolio.

Il picrolonato, ottenuto in soluzione alcoolica, cristallizza dall'alcool in cristalli gialli che fondono con decomposizione a 203-204°.

	trov. %	C 55,29	H 5,06	N 18,68
per $C_{21}H_{22}N_6O_6$	calc.	55,50	4,88	18,50

Il cloridrato, ottenuto come i precedenti, cristallizza da alcool ed etere in cristalli bianchi a p.f. 175°.

	trov. %	Cl 15,62
per $C_{11}H_{14}N_2O.HCl$	calc.	15,64

N-piridin-3-acetil-morfolina.

La soluzione alcalina viene estratta con cloroformio; la soluzione cloroformica, seccata su Na_2SO_4 anidro e distillata, lascia un residuo liquido, molto denso, che dopo breve riposo si rapprende in una massa solida di colore paglierino, di consistenza cerosa. Resa 90%. E' molto

solubile in alcool, cloroformio, benzolo, meno in acetato di etile e in ligroina, poco in etere ed etere di petrolio.

Da una miscela di benzolo ed etere di petrolio (1:1) cristallizza sotto forma di polvere bianca. Per l'analisi, la amide è stata cristallizzata da etere di petrolio. Aghetti bianchi a p.f. 59-60,8°.

	trov. %	C 63,81	H 6,93
per $C_{11}H_{14}N_2O_2$	calc.	64,06	6,84

Con acido picrolonico in soluzione alcoolica si ottiene il picrolonato sotto forma di polvere gialla. Si può cristallizzare dall'acqua; per l'analisi è stato cristallizzato dall'alcool, in cui però è troppo solubile anche a freddo. Cristalli gialli a p.f. 176,5-177° (decomp.).

	trov. %	C 53,49	H 5,06	N 17,72
per $C_{21}H_{22}N_6O_6$	calc.	53,61	4,71	17,87

Il cloridrato, preparato secondo il solito procedimento, cristallizza dall'alcool assoluto. Aghetti bianchi a p.f. 190-192°.

	trov. %	Cl 14,37
per $C_{11}H_{14}N_2O_2.HCl$	calc.	14,60

N-piridin-3-acetil-piperidina.

La soluzione alcalina si può estrarre con acetato di etile, per quanto questa amide sia piuttosto solubile anche in etere. Il residuo, dopo eliminazione del solvente, si presenta come un liquido molto denso di color ambra.

Per distillazione nel vuoto ($p = 0,02-0,03$ mm) a 143-144° passa un liquido molto denso che si rapprende subito in una massa solida bianca. Resa 65% circa.

L'amide è molto solubile in alcool, acetato di etile, benzolo, ligroina, solubile in etere, meno in etere di petrolio, da cui è stata cristallizzata per l'analisi. Aghi bianchi a p.f. 47-49°.

	trov. %	C 70,38	H 7,70
per $C_{12}H_{16}N_2O$	calc.	70,56	7,90

Dalla soluzione alcoolica con acido picrolonico precipita il picrolonato sotto forma di polvere gialla, molto solubile in alcool.

	trov. % N	18,15
per $C_{22}H_{24}N_6O_6$	calc.	17,94

Il cloridrato, ottenuto facendo passare acido cloridrico gassoso nella soluzione eterea anidra dell'amide, cristallizza da una miscela di alcool ed etere anidri in scagliette lucenti a p.f. 151-152,5°.

	trov. % Cl	14,97
per $C_{12}H_{16}N_2O.HCl$	calc.	14,72

Roma — Istituto Superiore di Sanità - Laboratori di Chimica.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) QUERCIA V. - Boll. chim. farm., 11: 834 (1961).
- (²) HARTMANN M. e BOSSHARD W. - Helv. chim. Acta, 24: 28 E, (1941).
- (³) CALÒ A. e EVDOKIMOFF V. - Gazz. chim. ital., 80: 456 (1950).
- (⁴) CALÒ A. e EVDOKIMOFF V. - Rend. Ist. sup. Sanità, 13: 604 (1950).
- (⁵) ARBUZOV S. YA. e coll. - Sbornik Statei Obshchei Khim., Akad. Nauk SSSR 1: 714 (1953); C. A. 49: 1072 (1955).
- (⁶) The Merck Index - 7th Ed. - pag. 792, Merck & Co., Inc. Rahway, N.J. U.S.A. (1960).
- (⁷) CHIANCONE F. M. - Rif. Med., 74: 270 (1960).
- (⁸) Fabrique de Produits de Chimie Organique de Laire, Brevetto Francese n. 824042; Chem. Zbl., 1: 3658 (1938).