

53. Stefano CHIAVARELLI. — **Analoghi alogenati di alcaloidi naturali.**
 - Nota I. 3-4-5 tricloro-feniletilammina.

Riassunto. — Viene descritta la sintesi della 3-4-5-triclorofeniletilammina, analogo clorurato della mezcalina contenente atomi di cloro al posto dei gruppi metossilici.

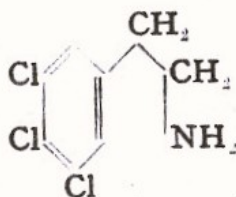
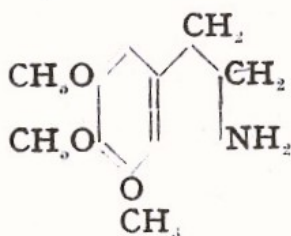
Résumé. — L'on décrit dans ce travail la synthèse de la 3-4-5-trichlorumphényléthylamine qui est un dérivé chloré, contenant des atomes de chlore à la place des groupements OCH_3 de la mezcaline.

Summary. — The synthesis of 3-4-5-trichlorophenylethylamine is described. This substance is a chlorinated analogue of mezcalin containing chlorine atoms in place of methoxy groups.

Zusammenfassung. — Beschrieben wird die Synthese des 3-4-5-Trichlorphenyläthylamin, einer chlorierten, dem Mezkalin analogen Substanz, die anstelle der Methoxylgruppen Chloratome enthält.

L'interesse che recentemente hanno destato alcuni derivati alogenati di sistemi farmacologicamente attivi, della serie della tiazina ⁽¹⁾ mi ha indotto a studiare la preparazione di alcuni derivati clorurati, analoghi di alcaloidi naturali.

Si è desiderato in primo luogo studiare la sintesi di una sostanza clorurata analoga di un alcaloide semplice derivato dalla feniletilammina quale la mezcalina, 3-4-5-trimetossi-feniletilammina, ben nota per le sue caratteristiche proprietà farmacologiche sul sistema nervoso centrale.



Per la sintesi della 3-4-5-tricloro feniletilammina era logico pensare di ricorrere ai metodi impiegati per la mezcalina per la stretta somiglianza tra le due sostanze.

La mezcalina è stata sintetizzata la prima volta da SPÄTH che così poteva dimostrare la formula, a partire dall'aldeide 3-4-5-trimetossi-benzoica che viene fatta reagire con nitrometano per dare il nitrostirola corrispondente dal quale per riduzione si ha la 3-4-5-trimetossi fenilettilammina ⁽²⁾.

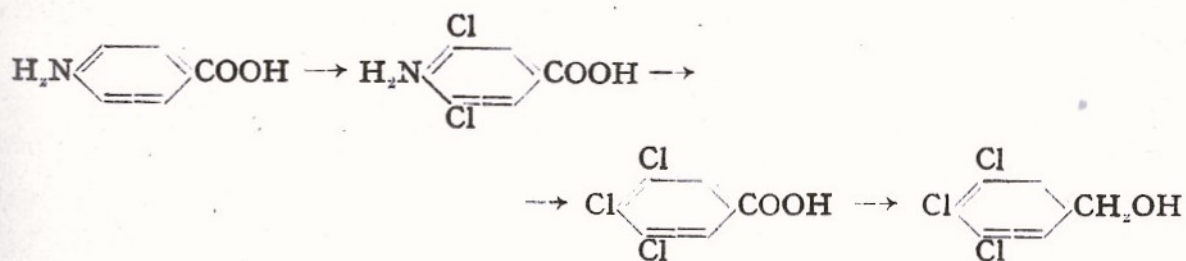
K. KINDLER e W. PESCHKE ⁽³⁾ hanno ottenuto questa ammina a partire dalla stessa aldeide trimetossibenzoica attraverso la cianidrina e la riduzione del suo acetilderivato; G. HAHN e H. WASSMUTH ⁽⁴⁾ preparano l'ossima dell'aldeide trimetossifenilacetica e attraverso il nitrile ottengono l'ammina per riduzione.

K. H. SLOTTA e G. SZIKI ⁽⁵⁾ e K. H. SLOTTA ed H. HELLER ⁽⁶⁾ hanno studiato a fondo i diversi possibili metodi di preparazione della mezcalina e ne propongono una nuova sintesi che risulta una modifica di quella di SPÄTH in quanto introducono nell'ultimo passaggio la riduzione elettrolitica del ω-nitrostirola.

Un'altra via di sintesi della mezcalina è stata aperta con l'adozione dell'idruro di litio e alluminio. In tal caso si può dal trimetossi-benzolo vicinale, ottenere il clorometil-derivato, dal quale si passa per trattamento con cianuro di sodio al nitrile corrispondente e da questo con idruro di litio e alluminio alla 3-4-5-trimetossi-fenilettilammina.

Recentemente applicando queste due serie di reazioni sono stati preparati vari omologhi non conosciuti in natura della mezcalina, contenenti diversi gruppi metossilici ⁽⁷⁾.

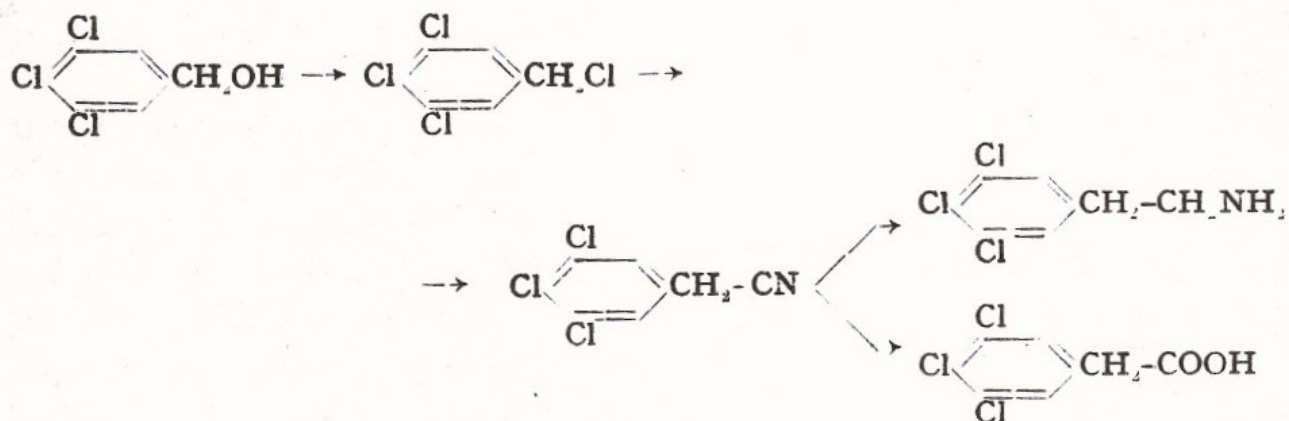
La via seguita nella sintesi della 3-4-5-tricloro-fenilettilammina è basata sulla riduzione dell'acido 3-4-5-triclorobenzoico —, a sua volta ottenuto per clorurazione dell'acido p-ammino-benzoico e la successiva trasformazione mediante una reazione di SANDMEYER dell'acido 3-5-dicloro-4-ammino-benzoico — in alcool triclorobenzilico.



Infatti in questo caso non era possibile ricorrere per le regole dell'orientamento ad una reazione di clorometilazione.

Il passaggio dall'acido all'alcool è stato realizzato riducendo il primo con idruro di litio ed alluminio, operando a una temperatura di 5° che consente la riduzione del carbossile a gruppo alcolico primario senza influire sugli atomi di cloro presenti.

Dall'alcool 3-4-5-triclorobenzilico si può ottenere per clorurazione con cloruro di tionile il 3-4-5-tricloro-benzilcloruro:



dal quale per trattamento con cianuro di sodio si ha il corrispondente 3-4-5-triclorobenzilcianuro. Da nitrile si può passare all'ammina riducendo con idruro di litio ed alluminio a bassa temperatura secondo la tecnica sopra riportata oppure trattando il nitrile con idrogeno a bassa pressione in presenza di Ni-Raney in apparecchio per riduzione di Adams.

Per saponificazione del 3-4-5-triclorofenilacetone nitrile si ottiene il corrispondente acido 3-4-5-triclorofenilacetico fino ad oggi non ancora descritto.

La 3-4-5-triclorofenilettilammina presenta le proprietà simpatomimetiche caratteristiche della serie della fenil-etilammina e non già quelle sul sistema nervoso centrale che sono date invece dalla mecalina. Ciò è in accordo con quanto trovato da W. H. HARTUNG ⁽⁸⁾ per la p-clorofenilettilammina che possiede le medesime proprietà della fenilettilammina stessa.

PARTE SPERIMENTALE

Acido 3-5-dicloro-4-ammino benzoico. — Grammi 41 di acido p-ammino-benzoico in pallone da 1 litro munito di agitatore si sospendono in 400 cm³ di cloroformio.

Agitando energicamente si inizia il riscaldamento, quando il cloroformio entra in ebollizione si inizia l'aggiunta goccia a goccia di una soluzione di 45 g di cloruro di solforile in 89 cm³ di cloroformio.

Si riscalda, dopo l'aggiunta di cloruro di solforile per un'ora e mezza, cioè fin quando cessa lo svolgimento di acido cloridrico.

Dopo raffreddamento si filtra il solido che si è separato (46 g) il composto grezzo fonde sublimando a 280-285°, dopo avere sinterizzato a 250°.

Il composto viene purificato per sublimazione e fonde, riscaldando abbastanza velocemente, a 287-289°.

La letteratura porta per l'acido 3-5-dicloro-4-ammino-benzoico il p. f. 291° (9).

Acido 3-4-5-triclorobenzoico. — Si sciolgono 4 g di acido 3-5-dicloro-4-ammino-benzoico in alcuni cm³ di alcool etilico, quindi si versano in 2 litri di acqua. Il composto precipita così in forma molto suddivisa il che facilita la diazotazione data la sua scarsa solubilità in acido cloridrico.

Il precipitato così ottenuto si sospende poi in 100 cm³ di HCl concentrato e 50 cm³ di acqua. La diazotazione viene effettuata a 0° facendo gocciolare, da un imbuto separatore il cui gambo si trovi al disotto del livello del liquido, una soluzione di 25 g di NaNO₃ in 25 cm³ di acqua, e mantenendo il tutto in energica agitazione meccanica.

L'operazione dura circa 3 ore, si lascia a riposo per mezz'ora quindi si filtra la sospensione per allontanare l'acido che non ha reagito ed il filtrato viene versato in recipiente contenente una soluzione di cloruro rameoso preparata al momento da 85 g di solfato di rame pentaidrato, 25 g di cloruro sodico, 10 g di idrato sodico e 118 g di bisolfito di sodio e si aggiungono ancora 100 cm³ di acido cloridrico al 36%.

Si forma subito un abbondantissimo precipitato bianco voluminoso. Si agita per un poco, si lascia per qualche ora a temperatura ambiente, quindi si riscalda su b. m. per mezz'ora.

Si raccoglie su filtro il precipitato, che sublima e fonde tra 195-205° sublimato 203°. Il prodotto cristallizzato da etanolo diluito fonde a 210° come l'acido preparato da C. VAN BUNT (10).

Alcool 3-4-5-tricloro-benzilico. — Grammi 25 di acido 3-4-5-triclorobenzoico grezzo vengono disciolti in un litro di etere anidro, versati lentamente in un pallone da tre litri, munito di refrigerante a ricadere e di agitatore e raffreddato con una miscela di ghiaccio e sale, contenente una sospensione di g 15 di idruro di litio ed alluminio in etere anidro. La velocità di aggiunta va regolata in modo che la temperatura nel pallone non superi i 5°.

Al termine dell'aggiunta che avviene in circa un'ora si tiene in agitazione ancora per mezz'ora quindi si decompone l'eccesso di idruro di litio ed alluminio con 80 cm³ di acqua e 20 cm³ di soda caustica al 20%. La soluzione eterea si separa, si filtra, si secca su solfato sodico, e si evapora l'etere. Il residuo solido a temperatura ambiente si distilla nel vuoto.

Il prodotto bolle a 111-118° a 0,2 mm. Si purifica disciogliendolo in benzolo e precipitandolo con etere di petrolio, g 17. Ricristallizzato da benzolo etere di petrolio fonde a 110-112°.

All'analisi ha dato:

trov. % : 50,10;
per $C_7H_5OCl_3$ calc. : 50,30.

3-4-5-triclorobenzil-cloruro. — In un pallone da 250 cm³ munito di refrigerante a ricadere si mettono 15 g di alcool 3-4-5-triclorobenzilico disciolti in 50 cm³ di cloroformio, quindi si aggiungono lentamente 20 g di cloruro di tionile e si riscalda a ricadere fino a che non sia cessato lo sviluppo di acido cloridrico.

Il residuo si fraziona nel vuoto. A 0,5 mm e a 98-103° passa una frazione omogenea che per raffreddamento solidifica e fonde a 44°.

Si purifica per cristallizzazione dall'etere di petrolio.

All'analisi ha dato:

trov. % : 61,45;
per $C_7H_4Cl_4$ calc. : 61,69.

Nitrile dell'acido 3-4-5-tricloro-fenilacetico. — In un pallone da 250 cm³ munito di agitatore e di un refrigerante a ricadere si mette una soluzione di g 6 di cianuro sodico in 6 cm³ di acqua e 10 cm³ di alcool.

La soluzione si riscalda leggermente quindi si aggiungono 15 g di 3-4-5-triclorobenzilcloruro disciolti in 15 cm³ di alcool agitando energicamente. Dopo due ore si riscalda a ricadere per mezz'ora sempre mantenendo la miscela in agitazione.

Dopo raffreddamento si ha un precipitato che si porta in soluzione per aggiunta di etere.

Si evapora il solvente, il residuo si riprende ancora con etere, questa soluzione si disidrata su solfato sodico poi si distilla l'etere.

Il residuo si distilla nel vuoto raccogliendo le frazioni bollenti a 134-136° a 0,8 mm. Si hanno 10 g di prodotto fondente a 59-60°.

Il composto ha dato all'analisi:

trov. % : 48,51;
per $C_6H_4NCl_3$ calc. : 48,24.

3-4-5-triclorofeniletilammina. — a) riduzione con idruro di litio ed alluminio.

In un pallone da 500 cm³ munito di refrigerante a ricadere si mettono 5 g di idruro di litio ed alluminio in 100 di etere anidro, quindi si aggiungono lentamente 10 g del nitrile dell'acido 3-4-5-triclorofenilacetico in 50 cm³ di etere.

Si ha cura che la temperatura della reazione non superi i 5°.

Durante la riduzione il liquido si colora in rosso. Si decompone l'eccesso di idruro di litio e alluminio e del complesso formatosi con acqua

quindi si separa l'etere e si estrae nuovamente con etere il prodotto della reazione, si secca su Na_2SO_4 .

Si evapora il solvente quindi si distilla il prodotto nel vuoto. Si raccolgono le frazioni che bollono tra 123 e 127° a $0,3$ mm.

il prodotto pesa 6 g.

Il composto si rettifica nel vuoto. Bolle a 107° a $0,08$ mm.

n_{20}^D : $1,5805$

D_{22} : $1,4047$

Il composto ha dato all'analisi:

trov. % : N $6,44$;

per $\text{C}_8\text{H}_8\text{NCl}_3$ calc. : $6,24$

Il cloridrato cristallizza da etanolo fonde a $237-238^\circ$.

Il composto ha dato all'analisi:

trov. % : Cl $54,34$; N $5,37$;

per $\text{C}_8\text{H}_9\text{NCl}_4$ calc. : $54,36$; $5,37$

b) riduzione catalitica.

Si riducono in apparecchio per riduzione di Adams 4 g di nitrile dell'acido 3-4-5-triclorofenilacetico a bassa pressione con 2 g di nichel di Raney in 100 cm³ di etanolo anidro.

In due ore si ha l'assorbimento teorico per due molecole di idrogeno, si interrompe, si filtra la soluzione dal catalizzatore e si evapora il solvente. Si procede come sopra indicato.

Si ottengono in tal modo 2 g di prodotto (p. eb $100-2^\circ$ a $0,1$ mm).

Il punto di fusione del cloridrato dell'ammina ottenuta con questo procedimento coincide con quella ottenuta per riduzione con idruro di litio ed alluminio.

Acido 3-4-5-triclorofenilacetico. — Vengono saponificati 3 g di 3-4-5-triclorofenilacetoneitrile con una miscela di cm³ 3 di acido solforico, cm³ 3 di acido acetico e cm³ 3 di acqua riscaldando a ricadere per circa 3 ore. Per raffreddamento solidifica l'acido che si filtra lavando con acqua e si scioglie poi in soda caustica togliendo le impurezze con etere etilico, si precipita poi con acido cloridrico e si cristallizza da acqua alcool. Il composto puro fonde a 140° e pesa $3,1$ g.

Il composto ha dato all'analisi:

trov. % : Cl $44,29$;

per $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_2\text{Cl}_3$ calc. : $44,40$.

BIBLIOGRAFIA

- ¹⁾ S. COURVOISIER, J. FOURNEL, R. DUCROT, M. KOLKI e P. KOETSCHET: Arch. Int. Pharmacodyn., 92: 305 (1953).
- ²⁾ E. SPÄTH: Monatsheft, 40: 129 (1917).
- ³⁾ K. KINDLER e W. PESCHKE: Arch. Pharm., 20: 410 (1932).
- ⁴⁾ G. HAHN e H. WASSMUTH: Ber., 67: 696 (1934).
- ⁵⁾ K. H. SLOTTA e G. SZIKI: J. Prakt. Chem., 137: 239 (1939); Ber., 67: 1106 (1934).
- ⁶⁾ K. H. SLOTTA e H. HELLER: Ber., 63: 3029 (1930).
- ⁷⁾ F. BENINGTON e R. D. MORINI: J. Org. Chem., 20: 102 (1955).
- ⁸⁾ W. H. HARTUNG: Ind. and. Eng. Chem., 37: 126 (1945).
- ⁹⁾ E. MÜLLER ed E. TIETZ: Ber., 74: 807 (1941).
- ¹⁰⁾ C. VAN BUNT: Rec. Trav. Chim. Pays Bas, 48: 121 (1929).