

207. La preparazione di piridil- e piperidil-arylacetonitrili
e di alcuni prodotti di trasformazione (Parte I^a)

di Leandro Panizzon.

(17 X 44)

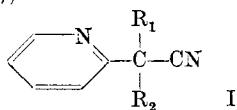
Introduzione e parte teorica.

Nel corso degli ultimi decenni la ricerca chimico-sintetica ha portato alla scoperta di molte sostanze che sono state introdotte con successo nella terapia. Mentre dapprima si sintetizzarono composti di alto valore terapeutico appartenenti prettamente alla serie aromatica, come l'Aspirina, la Novocaina o la Germanina, oppure alla serie eterociclica, come la Coramina, la Plasmochina o la Percaina, negli ultimi anni la sintesi chimica si diresse anche verso composti a carattere misto aromatico-eterociclico e portò alla introduzione nel commercio di sostanze interessanti non soltanto per la loro azione fisiologica ma anche per la loro indicazione, come la Dolantina, il Priscol o la Privina.

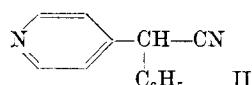
Nell'intento di approfondire lo studio di queste sostanze a carattere aromatico-eterociclico, si andò alla ricerca di una reazione che potesse servire come base di partenza per la preparazione di sostanze presentanti diversi gruppi interessanti dal punto di vista fisiologico. Una tale reazione la trovammo infine nella condensazione di un nitrile arilacetico con una cloropiridina, il gruppo nitrilico offrendo già di per sé molte possibilità di trasformazione.

In questa prima parte comunichiamo la preparazione dei nitrili misti, la loro trasformazione in amidi ed esteri, e la riduzione del gruppo piridinico a quello piperidinico.

Come nitrili aromatici di partenza riportiamo qui il fenil-acetonitrile, l' α -fenil- α -etil-acetonitrile e il naftil-(1)-acetonitrile. Questi nitrili vennero condensati colla 2- o colla 4-cloropiridina in soluzione toluenica in presenza di amiduro di sodio e fornirono l' α -fenil- α -piridil-(2)-acetonitrile (Ia), l' α -fenil- α -etil- α -piridil-(2)-acetonitrile (Ib), l' α -naftil-(1')- α -piridil-(2)-acetonitrile (Ic) e l' α -fenil- α -piridil-(4)-acetonitrile (II), dalle formule:



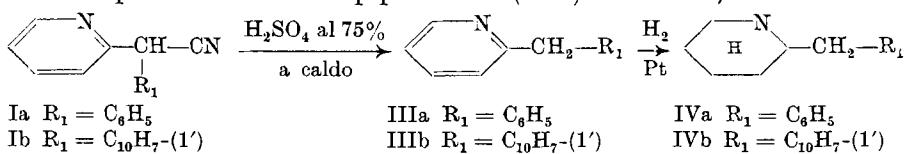
Ia R₁ = C₆H₅ R₂ = H
Ib R₁ = C₆H₅ R₂ = C₂H₅
Ic R₁ = C₁₀H₇-(1') R₂ = H



Al nitrile (Ib) si giunse anche per azione del bromuro d'etile sul composto (Ia), in presenza d'amiduro di sodio.

La 2-cloropiridina fu preparata con buon rendimento (95–96%) per clorurazione dell'N-metil-2-piridone con fosgene¹⁾ ad una temperatura interna di 120–130°. L'N-metil-2-piridone si ottenne a partire dal metilsolfato di N-metilpiridinio secondo l'elegante metodo d'ossidazione elettrochimica di *O. Fischer* e *M. Chur*²⁾ con un rendimento di oltre 80%. La 4-cloropiridina venne ottenuta per clorurazione della 4-ossipiridina con pentacloruro di fosforo dapprima a bagno maria e infine, dopo aggiunta di ossicloruro di fosforo, a 140–145°. La 4-cloropiridina, contrariamente alla 2-cloropiridina, non si lascia sempre distillare senza pericolo di decomposizione. Essa venne perciò, a clorurazione terminata, raccolta in etere, disidratata e subito adoperata. La 4-ossipiridina fu a sua volta preparata a partire dall'acetone attraverso l'estere acetondiossalico, l'acido chelidonico e l'acido chelidamico.

La saponificazione dei piridil-aryl-acetonitrili presentò parecchie difficoltà. Tentativi di isolare gli acidi corrispondenti, dopo saponificazione con acido cloridrico o solforico, riuscirono vani a causa della grande instabilità degli acidi stessi che, data la loro costituzione di acidi piridil-acetici contenenti in più un radicale fenilico, si decompongono nel momento della loro formazione con sviluppo di anidride carbonica. Ciò nonostante si riuscì, mediante qualche astuzia sperimentale, a preparare il primo estere di questa serie, l'estere metilico dell'acido piridil-(2)-fenilacetico (XIa), saponificando a caldo il nitrile (Ia) con acido cloridrico durante 30 minuti, evaporando nel vuoto, disidratando con alcool e trattando l'acido greggio così ottenuto con diazometano. La grande instabilità degli acidi ci permise d'altro canto di arrivare ad un metodo di preparazione semplice e sicuro delle benzilpiridine (IIIa e V), preparate finora o per azione del cloruro di benzile sulla piridina³⁾, reazione questa però che da luogo alla formazione simultanea degli isomeri 2 e 4, o trattando l'N-metil-2-piridone col bromuro di benzilmagnesio e distillando poi l'N-metil-2-benziliden-piridina formatasi⁴⁾. La stessa reazione ci diede inoltre la possibilità di preparare allo stato puro la 2-[naftil-(1')-metil]-piridina (IIIb), che *J. v. Braun* e *J. Nelles*⁵⁾ ottennero in miscela coll'isomero 4 e isolarono solo parzialmente. Questi derivati piridinici furono da noi in seguito idrogenati, in presenza di platino, ai corrispondenti derivati piperidinici (IVa, IVb e VI).

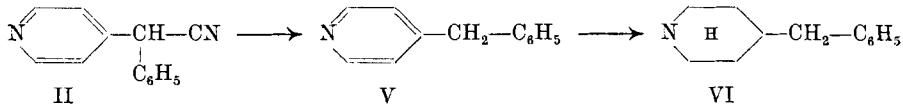


¹⁾ Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt, D. R. P. 489183 (1926).

²⁾ *O. Fischer* e *M. Chur*, J. pr. [2] **93**, 364 (1916).

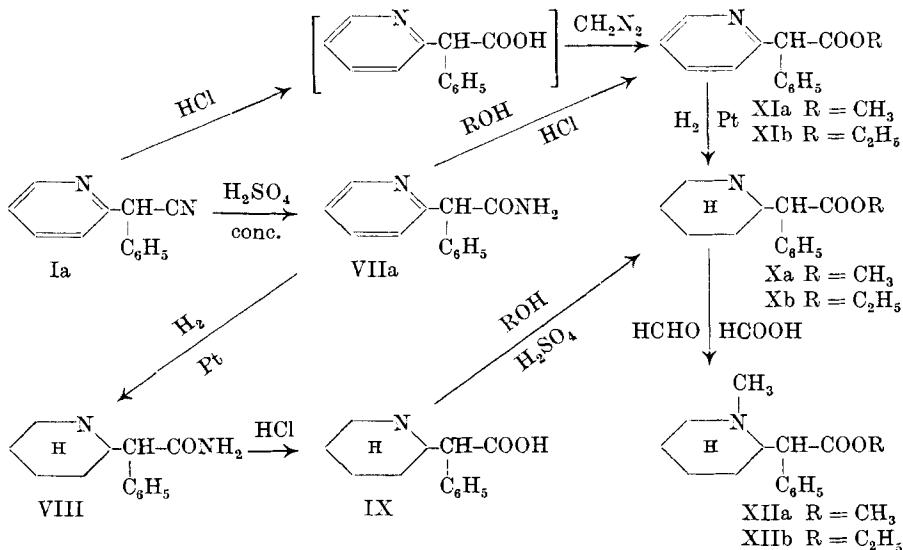
³⁾ *A. E. Tschitschibabin*, C. **1902**, I. 1301.

⁴⁾ *H. Decker*, B. **38**, 2493 (1905). ⁵⁾ *J. v. Braun* e *J. Nelles*, B. **70**, 1767 (1937).

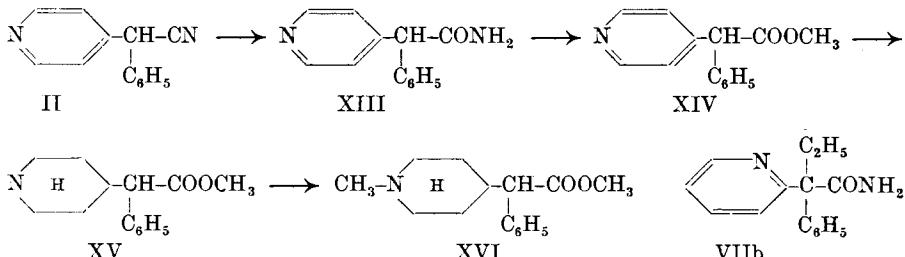


Altri tentativi di trasformare direttamente i nitrili in esteri mediante alcool ed acido solforico concentrato portarono pure alla formazione delle benzilpiridine. Dopo molti esperimenti si riuscì infine a saponificare parzialmente i nitrili ad amidi mediante trattamento con acido cloridrico o meglio solforico concentrato a temperatura ambiente. L'amide (VIIa), per esempio, poté venire ridotta con idrogeno e platino alla corrispondente amide piperidinica (VIII) e trasformata per ulteriore saponificazione energica in acido α -fenil- α -piperidil-(2)-acetico (IX) che, contrariamente a quello α -fenil- α -piridil-(2)-acetico è assolutamente stabile. Questo acido fornì poi con metodi ordinari d'esterificazione con alcool ed acido solforico l'estere corrispondente (Xa).

Gli esteri degli acidi fenil-piperidinici vennero in seguito però preparati secondo un altro metodo ancor più interessante che ci permise di arrivare alla preparazione intermedia degli esteri degli acidi fenilpiridinici instabili (XIa, XIb e XIV) e cioè mediante esterificazione diretta delle amidi piridiniche (VIIa e XIII) con alcool ed acido cloridrico gassoso. Coll'acido solforico invece la trasformazione delle amidi in esteri non riuscì. Gli esteri piridinici vennero poi idrogenati ai corrispondenti esteri piperidinici (Xa, Xb e XV) di cui si prepararono anche i derivati N-metilici con formaldeide ed acido formico (XIIa, XIIb e XVI).



Per la serie 4-piridinica fu seguita la via seguente:



L' α -fenil- α -etil- α -piridil-(2)-acetonitrile (Ib) potè venire saponificato parzialmente all'amide corrispondente (VIIb), ma questa non si lasciò esterificare con alcool metilico ed acido cloridrico gassoso. Ciò si deve evidentemente al fatto che il gruppo amidico è legato ad un atomo di carbonio completamente sostituito. Anche la preparazione dell'amide (VIIb) stessa (vedi parte sperimentale) procurò infatti qualche difficoltà.

L'esame farmacologico di alcuni derivati qui riportati ha rivèlato azioni fisiologiche veramente degne di nota sulle quali sarà comunicato in una prossima pubblicazione.

Parte sperimentale.

A. Preparazione dei nitrili.

α -Fenil- α -piridil-(2)-acetonitrile (Ia).

Ad una soluzione di 117 g. di fenil-acetonitrile e di 113 g. di 2-cloropiridina in 400 cm³ di toluene assoluto si aggiunsero a poco a poco, agitando e raffreddando, 80 g. di amiduro di sodio polverizzato. Durante l'aggiunta dell'amiduro si mantenne la temperatura a 25—30°. Si riscaldò infine lentamente a 110—120° per circa un'ora. Dopo raffreddamento si aggiunse acqua, si estrasse la soluzione toluenica 3—4 volte con acido cloridrico diluito e si alcalinizzò gli estratti acidi con soda caustica concentrata. Il nuovo nitrile così separatosi venne raccolto su filtro, disciolto in acetato d'etile, disidratato con sulfato di sodio anidro, evaporato e distillato. L' α -fenil- α -piridil-(2)-acetonitrile distillò ad un p. eb. 0,5 mm 150—155°. Ricristallizzato da acetato d'etile, esso fuse a 89°. Rendimento 135 g. Esso è insolubile in acqua.

4,910 mg. di sost. diedero 14,47 mg. CO₂ e 2,25 mg. H₂O
1,672 mg. di sost. diedero 0,214 cm³ N₂ (25°, 745 mm.)
C₁₃H₁₀N₂ calc. C 80,38 H 5,19 N 14,43%
(194,09) trov., 80,39 „ 5,12 „ 14,37%

Non è assolutamente necessario di estrarre questo nitrile dalla soluzione toluenica con acido cloridrico; lo si può anche ottenere direttamente dopo l'aggiunta di acqua mediante disidratazione e concentrazione della soluzione toluenica stessa. L' α -fenil- α -piridil-(2)-acetonitrile forma con acido cloridrico gassoso in soluzione di acetato d'etile un cloridrato che fonde a 144° e si idrolizza in soluzione acquosa.

α -Fenil- α -etil- α -piridil-(2)-acetonitrile (Ib).

Esso può venire preparato a partire dall' α -fenil- α -etil-acetonitrile e 2-cloropiridina in modo analogo all'esempio precedente oppure più semplicemente dall' α -fenil- α -piridil-(2)-acetonitrile (Ia) per azione del bromuro di etile in presenza di amiduro di sodio in

toluene nel modo seguente: ad una soluzione di 19,40 g. di α -fenil- α -piridil-(2)-acetonitrile in 150 cm³ di toluene, vennero aggiunti a poco a poco 5 g. di amiduro di sodio. Dopo 4 ore si aggiunsero 13 g. di bromuro d'etile mantenendo la temperatura a 40—45°. A reazione terminata si scaldò all'ebollizione per una mezz'ora e si lasciò raffreddare. Dopo aver trattato con acqua, si estrasse la soluzione toluenica con acido cloridrico diluito, si alcalinizzò gli estratti acidi con soda caustica e si estrasse con etere. Il residuo della soluzione eterea, disidratata ed evaporata, distillò ad un p. eb.₁₁ mm 193°. Insolubile in acqua. Rendimento 18—19 g.

2,202 mg. di sost. diedero 0,245 cm³ N₂ (27°, 741 mm.)
C₁₅H₁₄N₂ (222,12) calc. N 12,61 trov. N 12,34%

α -Naftil-(1')- α -piridil-(2)-acetonitrile (Ic).

Pure in modo analogo al primo esempio si ottenne a partire dal naftil-(1)-acetonitrile e 2-cloropiridina l' α -naftil-(1')- α -piridil-(2)-acetonitrile dal p. eb._{0,2} mm 185—190°. Dopo qualche tempo esso solidificò e, ricristallizzato da acetato d'etile + etere, fuse a 89°. Anche questo nitrile è insolubile in acqua.

4,241 mg. di sost. diedero 13,00 mg. CO₂ e 1,89 mg. H₂O
C₁₇H₁₂N₂ calc. C 83,57 H 4,95%
(244,11) trov. ,, 83,64 ,, 4,99%

α -Fenil- α -piridil-(4)-acetonitrile (II).

Questo isomero del nitrile (Ia) venne preparato in modo del tutto analogo a partire dal fenil-acetonitrile e 4-cloropiridina ed è pure insolubile in acqua. Ricristallizzato da etere, fonda a 76—77° e forma un cloridrato dal p. f. di circa 204° che è solubile in acqua senza idrolisi. Questo fatto è dovuto alla posizione dell'azoto che si trova più lontano dai gruppi acidi fenilico e nitrilico che nel caso dell' α -fenil- α -piridil-(2)-acetonitrile (Ia) e può così esercitare la sua azione basica.

3,020 mg. di sost. diedero 8,90 mg. CO₂ e 1,46 mg. H₂O
C₁₃H₁₀N₂ calc. C 80,38 H 5,19%
(194,09) trov. ,, 80,42 ,, 5,41%

B. Preparazione delle benzil- e naftilmethyl-piridine e -piperidine.

2-Benzilpiridina (IIIa).

20 g. di α -fenil- α -piridil-(2)-acetonitrile (Ia) vennero aggiunti a poco a poco a 50 cm³ di acido solforico al 75% e la soluzione ottenuta venne scaldata per 2 ore a 130—140°. Dopo raffreddamento si versò su ghiaccio, si alcalinizzò con soda caustica e si estrasse con etere. Il residuo ottenuto per evaporazione della soluzione eterea, previamente disidratata con potassa anidra, distillò ad un p. eb.₁₇ mm 151—152°. Rendimento 13,5 g.

5,172 mg. di sost. diedero 16,09 mg. CO₂ e 3,12 mg. H₂O
C₁₂H₁₁N calc. C 85,16 H 6,55%
(169,09) trov. ,, 84,97 ,, 6,75%

Il picroato della 2-benzilpiridina fuse, come indicato nella letteratura, a 140°.

2-[Naftil-(1')-metil]-piridina (IIIb).

Essa venne preparata pure per azione energica dell'acido solforico al 75% sul corrispondente α -naftil-(1')- α -piridil-(2)-acetonitrile ed isolata in modo analogo al composto (IIIa): p. eb._{0,9} mm 181°.

5,169 mg. di sost. diedero 16,48 mg. CO₂ e 2,71 mg. H₂O
C₁₆H₁₃N calc. C 87,63 H 5,98%
(219,11) trov. ,, 87,60 ,, 5,87%

Il picroato fuse a 166—167°.

0,786 mg. di sost. diedero 0,088 cm³ N₂ (25°, 737 mm.)
C₁₆H₁₃N·C₆H₃O₇N₃ (448,16) calc. N 12,5 trov. N 12,44%

2-[Naftil-(1')-metil]-piperidina (IVb).

Per idrogenazione catalitica in presenza di platino: p. eb.0,15 mm 165°. Essa formò un picrato dal p. f. 195—197° e un cloridrato dal p. f. 211° (ricristallizzato da alcool).

3,998 mg. di sost. diedero 10,73 mg. CO₂ e 2,82 mg. H₂O

C₁₈H₁₉N·HCl calc. C 73,42 H 7,70%
(261,61) trov., 73,28 „ 7,88%

4-Benzilpiridina (V).

Preparata in modo analogo alla 2-benzilpiridina (IIIa) per saponificazione energica dell'α-fenil-α-piridil-(4)-acetonitrile (II): p. eb.10 mm 152—153°. Il picrato, ricristallizzato da alcool, fuse a 138° (letteratura 136—138°).

I picrati delle rispettive 2- e 4-benzilpiperidine (IVa e VI), che vennero preparate per idrogenazione catalitica in presenza di platino dei composti (IIIa e V), fusero, come è riportato nella letteratura, rispettivamente a 156—157° e 184°¹⁾.

C. Preparazione delle amidi e degli acidi.

α-Fenil-α-piridil-(2)-acetamide (VIIa).

100 g. di α-fenil-α-piridil-(2)-acetonitrile (Ia) si aggiunsero a poco a poco a 400 cm³ d'acido solforico concentrato, evitando che la temperatura s'elevasse a più di 50°, e lasciati a sè a temperatura ordinaria per almeno 12 ore. La soluzione ottenuta venne poi versata su ghiaccio e alcalinizzata con soda. L'amide, che si separò in un primo momento allo stato oleoso, solidificò subito dopo. Essa venne raccolta su filtro e ricristallizzata da acetato d'etile: p. f. 134°. Rendimento 96 g. L'amide è solubile in alcool, insolubile in acqua.

5,002 mg. di sost. diedero 13,44 mg. CO₂ e 2,47 mg. H₂O

C₁₃H₁₂ON₂ calc. C 73,54 H 5,70%
(212,11) trov., 73,27 „ 5,37%

Trattata con solfato dimetilico in soluzione metanolica all'ebollizione, l'amide formò il corrispondente prodotto di addizione che precipitò per aggiunta di acetato d'etile e fuse a 164°.

α-Fenil-α-etil-α-piridil-(2)-acetamide (VIIb).

Anche questa amide venne preparata allo stesso modo della precedente colla sola differenza che la saponificazione con acido solforico concentrato dovette essere effettuata a bagno maria (circa 90°) per 10—12 ore. L'amide, ricristallizzata da acetato d'etile, fuse a 108° ed è insolubile in acqua.

1,572 mg. di sost. diedero 0,161 cm³ N₂ (20°, 738 mm.)

C₁₅H₁₆ON₂ (240,14) calc. N 11,66 trov. N 11,58%

Come detto nella parte teorica questa amide non poté venire esterificata col metodo all'acido cloridrico gassoso ed alcool.

α-Fenil-α-piridil-(4)-acetamide (XIII).

La saponificazione parziale del corrispondente nitrile (II) avvenne in modo analogo all'esempio VIIa. Ricristallizzata da acetato d'etile, essa fuse a 154—155°. Come le precedenti amidi essa è insolubile in acqua.

4,434 mg. di sost. diedero 11,90 mg. CO₂ e 2,25 mg. H₂O

C₁₃H₁₂ON₂ calc. C 73,54 H 5,70%
(212,11) trov., 73,24 „ 5,68%

α-Fenil-α-piperidil-(2)-acetamide (VIII).

75 g. di α-fenil-α-piridil-(2)-acetamide (VIIa) vennero idrogenati in soluzione d'acido acetico puro in presenza di 1 g. di ossido di platino (secondo Adams) a 40°. 24 l. d'idro-

¹⁾ A. E. Tschitschibabin, C. 1902, II, 597.

geno (0° e 760 mm.) furono assorbiti in 26 ore. Si evaporò l'acido acetico e, dopo aggiunta di acqua, si precipitò la base piperidinica mediante soda caustica. Ricristallizzata da acetato d'etile e seccata durante 12 ore nel vuoto a 70° e 12 ore a 120° , l'amide fuse a 173° . Rendimento 70 g. Essa è insolubile in acqua, solubile in acidi con formazione dei sali corrispondenti.

3,613 mg. di sost. diedero 9,50 mg. CO_2 e 2,70 mg. H_2O
 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ calc. C 71,50 H 8,31%
(218,15) trov. „ 71,74 „ 8,36%

Acido- α -fenil- α -piperidil-(2)-acetico (IX).

20 g. di α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamide (VIII) furono bolliti con 100 cm³ di acido cloridrico concentrato per 9 ore. Dopo raffreddamento si raccolse su filtro la sostanza cristallizzata separatisi, si lavò con acqua e si ricristallizzò da alcool metilico: p. decomposizione 248° . Si tratta del cloridrato dell'acido suddetto, poco solubile in acqua.

4,546 mg. di sost. diedero 10,15 mg. CO_2 e 2,85 mg. H_2O
 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}\cdot\text{HCl}$ calc. C 61,03 H 7,10%
(255,60) trov. „ 60,91 „ 7,01%

Per esterificazione con metanolo ed acido solforico concentrato si ottenne la sostanza (Xa) (vedi più avanti).

D. Preparazione degli esteri.

Estere metilico dell'acido α -fenil- α -piridil-(2)-acetico (XIa).

90 g. di α -fenil- α -piridil-(2)-acetamide (VIIa), disciolti in 800 cm³ di metanolo assoluto, vennero trattati con una corrente di acido cloridrico gassoso all'ebollizione durante 6 ore. Dopo raffreddamento si concentrò la soluzione (separazione di cloruro d'ammonio), si riprese con acqua e si alcalinizzò con soda evitando ogni rialzo della temperatura. L'estere metilico dell'acido α -fenil- α -piridil-(2)-acetico separatosi venne raccolto su filtro e ricristallizzato da alcool al 50%; p. f. $74-75^{\circ}$. Rendimento 81 g. Questo estere è solubile in alcool, in acetato d'etile, in etere, insolubile però in acqua ed in etere di petrolio.

3,960 mg. di sost. diedero 10,72 mg. CO_2 e 2,05 mg. H_2O
 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}$ calc. C 73,97 H 5,77%
(227,11) trov. „ 73,87 „ 5,79%

Come è detto nella parte teorica questo estere venne per la prima volta preparato saponificando per 30 minuti il nitrile (Ia) con acido cloridrico concentrato a caldo e, dopo disidratazione con alcool, trattando l'acido instabile così ottenuto con diazometano. Il rendimento fu però piccolo.

Estere etilico dell'acido α -fenil- α -piridil-(2)-acetico (XIb).

La preparazione avvenne sostituendo nell'esempio precedente l'alcool metilico col l'alcool etilico. L'estere etilico così ottenuto è liquido, insolubile in acqua e bolle ad un p. eb. 0,25 mm 152° .

5,464 mg. di sost. diedero 14,91 mg. CO_2 e 3,16 mg. H_2O
 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}$ calc. C 74,65 H 6,27%
(241,12) trov. „ 74,47 „ 6,47%

Estere metilico dell'acido α -fenil- α -piridil-(4)-acetico (XIV).

Si giunse a questo estere partendo dall' α -fenil- α -piridil-(4)-acetamide e seguendo il metodo indicato per il composto (XIa). Esso distillò ad un p. eb. 0,2 mm 150° e, data la maggior basicità, a differenza dell'analogo derivato (XIa), si disciolse nella quantità equivalente di acido cloridrico diluito con reazione leggermente acida al rosso congo.

4,929 mg. di sost. diedero 13,37 mg. CO₂ e 2,51 mg. H₂O

C₁₄H₁₃O₂N calc. C 73,97 H 5,77%
(227,11) trov. , 73,98 , 5,70%

Estere metilico dell'acido α -fenil- α -piperidil-(2)-acetico (Xa).

L'idrogenazione di 50 g. dell'estere (XIa), discolti in acido acetico puro ed in presenza di 1 g. di catalizzatore al platino ad una temperatura di 25—35°, portò, dopo assorbimento di 6 atomi di idrogeno (14,8 l. a 0° e 760 mm.), alla formazione del corrispondente composto piperidinico. Dopo aver evaporato il solvente, l'acetato dell'estere venne discolto in acqua, precipitato con soda caustica in eccesso e estratto con etere. La soluzione eterea, disidratata con sulfato sodico anidro, venne evaporata ed il residuo liquido, discolto in acetato d'etile, trattato colla quantità teorica di acido cloridrico gassoso. Il cloridrato si separò allo stato cristallino e, ricristallizzato da alcool etilico, si decompose a 204—208°. Rendimento quasi teorico. È solubile in acqua ed insolubile in etere.

3,588 mg. di sost. diedero 8,18 mg. CO₂ e 2,35 mg. H₂O

C₁₄H₁₉O₂N·HCl calc. C 62,31 H 7,10%
(269,62) trov. , 62,22 , 7,33%

Una piccola porzione dell'estere base venne distillata nel vuoto: p. eb. 0,6 mm 135—137°.

Estere etilico dell'acido α -fenil- α -piperidil-(2)-acetico (Xb).

Esso venne preparato come il composto analogo (Xa) per idrogenazione catalitica del corrispondente composto piridinico (XIb). p. eb. 0,4 mm 148—149°. Il cloridrato fuse a 172—173°.

3,907 mg. di sost. diedero 9,06 mg. CO₂ e 2,76 mg. H₂O

C₁₅H₂₁O₂N·HCl calc. C 63,46 H 7,82%
(283,64) trov. , 63,27 , 7,90%

Estere metilico dell'acido α -fenil- α -piperidil-(4)-acetico (XV).

Mediante idrogenazione al platino dell'estere metilico dell'acido α -fenil- α -piridil-(4)-acetico (XIV) si giunse al corrispondente composto piperidinico dal p. eb. 0,2 mm 145°.

0,580 g. di sost. richiesero 24,4 cm³ 0,1—n. NaOH

C₁₄H₁₉O₂N (233,16): peso equivalente calc. 233,16, trov. 227,1

Questo estere assorbe facilmente anidride carbonica e non diede all'analisi risultati sufficientemente esatti.

Estere metilico dell'acido α -fenil- α -N-metilpiperidil-(2)-acetico (XIIa).

4 g. dell'estere (Xa) vennero trattati con 4 cm³ di formaldeide al 30% e 2 cm³ d'acido formico concentrato per 5 ore a bagno maria. Si notò subito un vivace svolgimento di anidride carbonica. Quindi si alcalinizzò la soluzione ottenuta con soda caustica, si estrasse con etere, si disidratò la soluzione eterea con potassa anidra, si evaporò e si distillò nel vuoto: p. eb. 0,3 mm 153°.

4,291 mg. di sost. diedero 11,39 mg. CO₂ e 3,44 mg. H₂O

C₁₅H₂₁O₂N calc. C 72,82 H 8,56%
(247,17) trov. , 72,44 , 8,97%

Estere etilico dell'acido α -fenil- α -N-metilpiperidil-(2)-acetico (XIIb).

Il trattamento del composto (Xb) con formaldeide ed acido formico a bagno maria portò alla formazione dell'N-metil-derivato: è un liquido oleoso dal p. eb. 0,3 mm 145—46°. Esso formò un picrato che, ricristallizzato dall'acetato d'etile, fuse a 165—166°.

1,693 mg. di sost. diedero 0,170 cm³ N₂ (21°, 738 mm.)

C₁₆H₂₃O₂N·C₆H₃O₇N₃ (490,23) calc. N 11,43 trov. N 11,32%

Estere metilico dell'acido α -fenil- α -N-metilpiperidil-(4)-acetico (XVI).

Questo venne ottenuto dal composto (XV) in modo analogo al prodotto precedente e si separò, dopo l'aggiunta di soda caustica, in forma solida. Dopo ricristallizzazione da etere + etere di petrolio, esso fuse a 63—64°.

5,725 mg. di sost. diedero 15,29 mg. CO₂ e 4,27 mg. H₂O

C₁₅H₂₁O₂N calc. C 72,82 H 8,56%
(247,17) trov. , 72,86 , 8,34%

Le analisi furono eseguite nel nostro laboratorio micro-analitico sotto la guida del dott. H. Gysel.

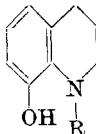
Laboratori di ricerca della *Ciba*, Basilea,
Reparto farmaceutico.

208. Über tricyclische 1,4-Oxazin-Derivate

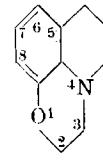
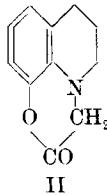
von Hans Isler.

(21. X. 44.)

Zu den ältesten synthetischen Antipyretica gehören die durch O. Fischer¹⁾ bekannt gewordenen 8-Oxy-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-Derivate der Formeln Ib und Ic.



- I a) R = H
b) R = CH₃ (Kairin)
c) R = C₂H₅ (Kairin A)



In derselben Publikation wird auch das Kairokoll angeführt, dem nach Beilstein²⁾ vermutlich die Konstitution II zukommt. Durch diese Arbeit gelangte das Tetrahydro-chinolin ins pharmakologische Blickfeld. Zudem geht aus der von Gulland und Robinson aufgestellten Formel des Morphins hervor, dass dieses ein hydriertes Chinolin-ähnliches System enthält. Die Vermutung lag daher nahe, durch Anfügen eines weiteren Ringes an das Tetrahydro- bzw. Dekahydro-chinolin möglicherweise zu wasserlöslichen, analgetischen Verbindungen gelangen zu können.

Derartige Überlegungen führten zunächst zur Synthese des Körpers der Formel VII, der als 2,3-Dihydro-4,5-propylen-benzo-1,4-oxazin oder einfacher als 4,5-Propylen-phenmorpholin oder auch als 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-(1)-äthylenäther-(8) bezeichnet werden kann.

¹⁾ O. Fischer, B. 16, 712 (1883); D.R.P. 21 150.

²⁾ Beilstein XXI, 63.