

## 215. Sul cloroamfenicolo

(cloromicetina).

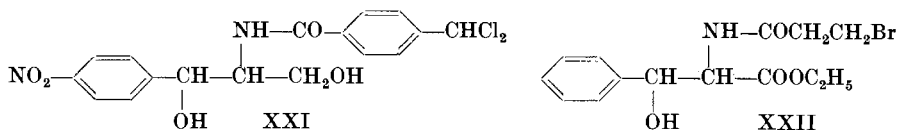
## Sintesi di isomeri ed analoghi del cloroamfenicolo.

Nota II

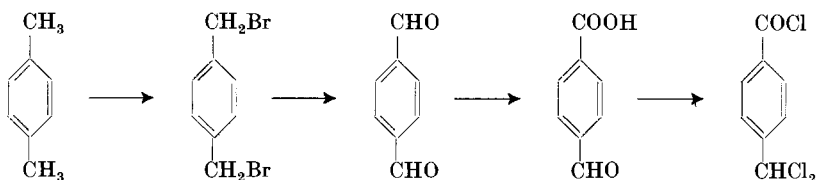
da J. Büchi, S. Contini, H. Hurni e R. Lieberherr.

(7. VII. 51.)

Continuando le nostre ricerche sull'attività antibiotica di derivati ed analoghi del cloroamfenicolo in rapporto alla specificità dei gruppi funzionali, abbiamo sintetizzato due nuovi prodotti XXI e XXII di cui sono stati determinati i poteri d'inibizione.



Il cloruro dell'acido  $\omega$ -diclorotoluico è stato preparato da p-xilolo usando un metodo indicato da Löw<sup>1)</sup>, Hömig<sup>2)</sup>, Wegscheider & Suida<sup>3)</sup> con qualche modifica secondo lo schema seguente:



L'acetilazione dell'estere etilico della  $\beta$ -fenilserina era già stata descritta da Carrara & Weitnauer<sup>4)</sup> che ottenevano un N—O-diacetil-derivato per trattamento con eccesso di anidride acetica a caldo.

Ripetendo parecchie volte questa reazione abbiamo sempre ottenuto un prodotto cristallino bianchissimo a p. f. 174—175° i cui dati di analisi dimostrano trattarsi di un monoacetilderivato. Sottoponendo tale prodotto ad acetilazione in piridina e anidride acetica abbiamo ottenuto senza difficoltà il diacetilderivato a p. f. 169—170° già descritto in letteratura. Un p. f. del miscuglio monoacetil-diacetil-derivato subisce una depressione di 20°. Cestari & Bezzi<sup>5)</sup> hanno pure

<sup>1)</sup> Löw, A. **231**, 363 (1875).

<sup>2)</sup> Hömig, M. **9**, 1153 (1885).

<sup>3)</sup> Wegscheider & Suida, M. **33**, 1005 (1912).

<sup>4)</sup> Carrara & Weitnauer, G. **79**, 856 (1949).

<sup>5)</sup> Cestari & Bezzi, Il farmaco **6**, 649 (1950).

assodato che nelle condizioni sperimentali citate, cioè in presenza di eccesso di anidride acetica a caldo, si ottiene l'acilazione del solo gruppo amminico.

### Parte sperimentale.

I punti di fusione sono stati determinati nel blocco di *Kofler* e non sono corretti. Le microanalisi sono state eseguite nel laboratorio di microanalisi della sezione organica-tecnica del Politecnico federale di Zurigo sotto la direzione della Signorina *E. Kunz*.

*DL-treo-1-(p-nitrofenil)-2-(ω-diclorotolil-amino)-1,3-propandiolo* (XXI): 2,12 g di *DL-treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propandiolo* vengono riscaldati a ricadere con 2,23 g di cloruro dell'acido ω-diclorotoluico e 0,7 g di soda anidra in 30 cm<sup>3</sup> di acetone assoluto per 3 ore. Evaporata la soluzione alla pompa e ripreso il residuo con etanolo bollente, per raffreddamento si ottiene il cristallo sotto forma di aghetti lucenti a p.f. 179—180°. Dopo 4 ricristallizzazioni da alcool puro di giunge a un prodotto a p.f. 185—186° (decomposizione). Resa: 1,6 g di *DL-treo-1-p-nitrofenil-2-(ω-diclorotolil-amino)-1,3-propandiolo* pari al 57% della resa teorica.

16,161 mg di sost. diedero 30,50 mg CO<sub>2</sub> e 6,10 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> calc. C 51,14 H 4,04% trov. C 51,46 H 4,22%

*β-bromo-propionilammide dell'estere etilico della β-fenilserina* (XXII): 2,09 g di estere etilico della β-fenilserina vengono riscaldati a ricadere con 0,6 g di soda anidra e 1,71 g di cloruro dell'acido β-bromopropionico in 30 cm<sup>3</sup> di acetone assoluto per 5 ore. Si evapora quindi alla pompa e si riprende con etanolo. Per aggiunta di acqua si ottiene una cristallizzazione del derivato in scagliette lucenti a p.f. 118—119°. Resa: 2,3 g di ammido corrispondenti al 66% della resa teorica. Una piccola prova ricristallizzata 4 volte da etanolo-acqua possiede un p.f. 120—122°.

14,80 mg di sost. diedero 26,79 mg CO<sub>2</sub> e 7,37 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>NBr calc. C 48,85 H 5,27% trov. C 49,36 H 5,57%

*Monoacetilderivato dell'estere etilico della β-fenilserina*: 10 g di estere etilico della fenilserina vengono sospesi in 30 cm<sup>3</sup> di anidride acetica e riscaldati per 15 minuti a b.m. Si cola quindi il prodotto in 100 g di ghiaccio tritato agitando energicamente. Si lascia riposare per 5 ore e si raccoglie sul filtro. Resa: 10 g di sostanza cristallina a p.f. 171—172° Ricristallizzata da alcool al 95% si presenta in piccoli cristalli bianchi a p.f. 174°.

15,31 mg di sost. diedero 35,11 mg CO<sub>2</sub> e 9,68 mg H<sub>2</sub>O

5,318 mg di sost. diedero 0,77 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 716 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>N (diacetato; 293,30) calc. C 61,42 H 6,53 N 4,83%

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>N (monoacetato; 251,30) calc. „ 62,16 „ 6,82 „ 5,58%  
trov. „ 62,53 „ 6,96 „ 5,55%

Si è in presenza di un monoacetilderivato.

*Diacetilderivato dell'estere etilico della β-fenilserina*: 5 g di prodotto a p.f. 174° (vedi sopra) vengono sospesi in piridina e riscaldati a ricadere per 2 ore con 30 cm<sup>3</sup> di anidride acetica. Si evapora alla pompa fino a comparsa dei primi cristalli e si raffredda; per sfregamento sulle pareti si ottiene una massa cristallina che filtrata e lavata con etere di petrolio possiede un p.f. 166—167°. Per ricristallizzazione da benzolo si ottiene una sostanza bianca a p.f. 169—170° sotto forma di piccoli aghi. Il p.f. del miscuglio del prodotto di partenza col prodotto acetilato subisce una depressione di 20°.

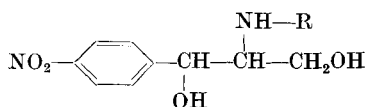
16,22 mg di sost. diedero 36,60 mg CO<sub>2</sub> e 9,52 mg H<sub>2</sub>O

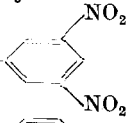
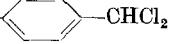
C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>N (293,30) calc. C 61,42 H 6,53% trov. C 61,58 H 6,57%

*Attività biologica*. Il grado di attività antibatterica dei prodotti sintetizzati è stato sperimentato nel Laboratorio di ricerche scientifiche della S.A. Dr. A. Wander di Berna. Le sostanze I—III, IX, X e XIV<sup>1)</sup> sono state saggiate nel loro potere di inibizione su *Streptococcus haemolyticus* e *Escherichia coli*. Mentre alle stesse condizioni il cloro-

<sup>1)</sup> *J. Büchi, S. Contini & R. Lieberherr, Helv. 34, 274 (1951).*

amfenicolo inibiva completamente l'espansione delle colonie, nessuna di queste sostanze ha mostrato una qualsiasi attività antibatterica. I prodotti IV—VIII, XI—XIII, XV—XXII sono stati saggati su *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Soltanto i prodotti XV, XVI e XXI mostrano un certo potere batteriostatico, inferiore tuttavia a quello del cloroamfenicolo. I rapporti di tale attività sono visibili nel seguente specchio:



Sost. n°	R =	Concentrazione di inibizione	
		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
CAF	—COCHCl <sub>2</sub> (Cloroamfenicolo)	1:10000	1:10000
XV	—COCCl <sub>3</sub>	1:1000	1:500
XVI	—CO— 	1:1000	inattivo
XXI	—CO— 	1:2500	1:2500

#### Riassunto.

Sono stati sintetizzati due nuovi derivati dell'estere etilico della  $\beta$ -fenilserina e del p-nitrofenil-serinolo. Vengono resi noti i risultati delle acetilazioni dell'estere della fenilserina a condizioni diverse ed i dati riguardanti l'azione batteriostatica in vitro dei prodotti sintetizzati.

Politecnico federale di Zurigo, Istituto di Farmacia;  
Laboratorio di ricerche scientifiche della S.A. Dr. A. Wander, Berna.

## 216. Synthèses de produits macrocycliques à odeur musquée.

14<sup>e</sup> communication<sup>1)</sup>.

### Préparation de l'hexadécane-dione-2, 15, de la dodécane-dione-2, 11 et de l'eicosane-dione-2, 19

par M. Stoll.

(7 VII 51)

Pour la préparation de la muscone<sup>2)</sup> nous avons besoin de l'hexadécanedione-2,15. Ce produit avait déjà été préparé par Allen & Richmond<sup>3)</sup>. (Ces derniers n'ont donné aucune indication quant à la

<sup>1)</sup> 13<sup>e</sup> communication, Helv. **34**, 678 (1951).

<sup>2)</sup> Stoll & Rouvé, Helv. **30**, 2019 (1947).

<sup>3)</sup> J. org. Chem. **2**, 222 (1937).