

215. Sul cloroamfenicolo

(cloromicetina).

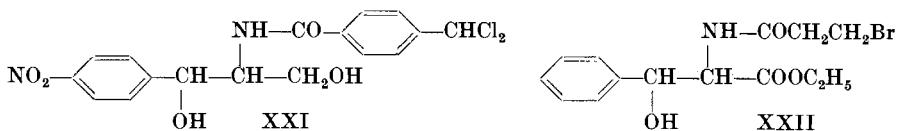
Sintesi di isomeri ed analoghi del cloroamfenicolo.

Nota II

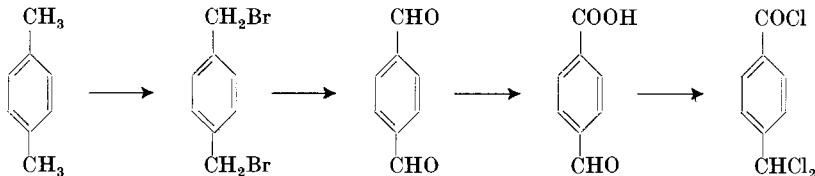
da J. Büchi, S. Contini, H. Hurni e R. Lieberherr.

(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 ω -diclorotoluico è stato preparato da p-xilolo usando un metodo indicato da Löw¹), Höning²), Wegscheider & Suida³) con qualche modifica secondo lo schema seguente:



L'acetilazione dell'estere etilico della β -fenilserina era già stata descritta da Carrara & Weitnauer⁴) 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 monoacetil-derivato. Sottoponendo tale prodotto ad acetilazione in piridina e anidride acetica abbiamo ottenuto senza difficoltà il diacetil-derivato a p. f. 169–170° già descritto in letteratura. Un p. f. del miscuglio monoacetil-diacetil-derivato subisce una depressione di 20°. Cestari & Bezzi⁵) hanno pure

¹⁾ Löw, A. 231, 363 (1875).

²⁾ Höning, M. 9, 1153 (1885).

³⁾ Wegscheider & Suida, M. 33, 1005 (1912).

⁴⁾ Carrara & Weitnauer, G. 79, 856 (1949).

⁵⁾ 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 -dclorotolil-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 -dclorotoluico e 0,7 g di soda anidra in 30 cm³ 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 -dclorotolil-amino)-1,3-propandiolo pari al 57% della resa teorica.

16,161 mg di sost. diedero 30,50 mg CO₂ e 6,10 mg H₂O

C₁₇H₁₆O₅N₂Cl₂ 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 cm³ 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 ammide 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 CO₂ e 7,37 mg H₂O

C₁₄H₁₈O₄NBr 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 cm³ 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 CO₂ e 9,68 mg H₂O

5,318 mg di sost. diedero 0,77 cm³ N₂ (21°, 716 mm)

C₁₅H₁₉O₅N (diacetato; 293,30) calc. C 61,42 H 6,53 N 4,83%

C₁₃H₁₇O₄N (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 cm³ 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°.

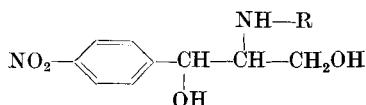
16,22 mg di sost. diedero 36,60 mg CO₂ e 9,52 mg H₂O

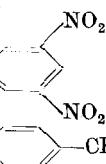
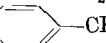
C₁₅H₁₉O₅N (293,30) calc. C 61,42 H 6,53% trov. C 61,58 H 6,57%

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 XIV¹) sono state saggiate nel loro potere di inibizione su *Streptococcus haemolyticus* e *Escherichia coli*. Mentre alle stesse condizioni il cloro-

¹⁾ *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 saggiati 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 specchietto:



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

Riassunto.

Sono stati sintetizzati due nuovi derivati dell'estere etilico della β -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^e communication¹⁾.

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

par M. Stoll.

(7 VII 51)

Pour la préparation de la muscone²⁾ nous avions besoin de l'hexadécanedione-2, 15. Ce produit avait déjà été préparé par *Allen & Richmond*³⁾. (Ces derniers n'ont donné aucune indication quant à la

¹⁾ 13^e communication, Helv. **34**, 678 (1951).

²⁾ *Stoll & Rouvé*, Helv. **30**, 2019 (1947).

³⁾ J. org. Chem. **2**, 222 (1937).