

29. Sul Cloroamfenicolo.

(Cloromicetina).

Sintesi di isomeri ed analoghi del cloroamfenicolo

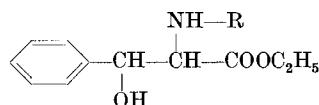
di J. Büchi, S. Contini e R. Lieberherr.

(20 XII 50)

All'inizio del nostro lavoro non esistendo ancora alcuna pubblicazione riguardante il rapporto struttura-attività antibiotica, abbiamo ritenuto opportuno saggiare l'influsso dei singoli gruppi funzionali del cloroamfenicolo sul grado di attività antibatterica. Sebbene il nostro studio non sia ancora giunto ad una conclusione, lo sviluppo della letteratura negli ultimi tempi ci costringe a render noti i risultati sinora raggiunti. L'esiguità dei prodotti sintetizzati non permette ancora di trarre delle conclusioni specifiche.

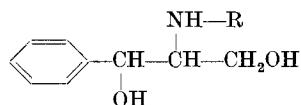
Il presente lavoro si svolge in tre direzioni principali:

1. Studio di composti dell'estere etilico della fenilserina.



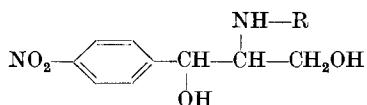
Estere etilico dell'acido 1-fenil-1-ossi-2-aminopropionico.

2. Studio di composti del fenilserinolo.



1-fenil-2-amino-1,3-propandiolo

3. Sostituzione del gruppo dicloroacetico nella molecola del cloroamfenicolo con acidi aromatici e molecole di provata attività tuberculostatica.



1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propandiolo

L'estere della fenilserina venne sintetizzato secondo il metodo indicato da *Carrara & Weitnauer*¹⁾, il fenilserinolo secondo *Asero, Alberti & Camerino*²⁾ per riduzione della fenilserina mediante idruro di litio ed alluminio.

Ringraziamo la *S. A. Lepetit* di Milano che ci ha gentilmente offerto il *d,l*-1-p-Nitrofenil-2-amino-1,3-propandiol impiegato per il presente studio.

Tutti i prodotti sintetizzati appartengono alla forma treo identificata da *Carrara & Weitnauer*³⁾ nella condensazione di aldeide benzoica con glicocolla secondo il metodo indicato da *Erlenmeyer & Frühstück*⁴⁾. Abbiamo tralasciata la separazione del racemato negli antipodi ottici, di modo che i nostri derivati presentano tutti la forma *d,l*-treo.

Quale metodo di condensazione abbiamo scelto quello indicato da *Büchi & Lieberherr*⁵⁾ facendo agire l'amina col cloruro dell'acido desiderato in soluzione di acetone assoluto alla presenza di carbonato di sodio anidro per legare l'acido cloridrico che si sviluppa durante la reazione. Nei casi in cui si ricorse agli esteri degli acidi, abbiamo tralasciato ogni solvente condensando direttamente l'amina coll'estere e lasciando che la reazione terminasse per conto proprio entro un certo periodo di tempo.

Col primo metodo sono stati sintetizzati i prodotti (vedi tabelle) I, III–VI, VIII–X, XII–XIV e XVI–XX. Col secondo invece i prodotti VII, XI e XV.

La sintesi di VII è stata resa nota recentemente da *Weitnauer*⁶⁾ che peraltro usa un metodo diverso dal nostro. Il prodotto XV è stato sintetizzato da *D'Amato*⁶⁾ e da *Rebstock*⁷⁾. Il prodotto II infine è stato ottenuto mediante riduzione catalitica con nichel di *Raney* del prodotto I in soluzione alcoolica. Per l'ottenimento dei prodotti VIII, IX e XX sono stati usati i rispettivi acidi sintetizzati da *Büchi & Lieberherr*⁸⁾.

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 delle Signorine *G. Aebi* ed *E. Kunz*.

¹⁾ *Carrara & Weitnauer*, G. **79**, 856 (1949).

²⁾ *Asero, Alberti & Camerino*, La Chimica e l'Industria **10**, 357 (1949).

³⁾ *Carrara & Weitnauer*, G. **79**, 857 (1949).

⁴⁾ *Erlenmeyer & Frühstück*, Ann. **284**, 36 (1894).

⁵⁾ *Büchi & Lieberherr*, Helv. **32**, 2310 (1949).

⁶⁾ *Carrara, Chiancone, D'Amato, Ginoulliac, Martinuzzi & Weitnauer*, G. **80**, 709 (1950).

⁷⁾ *Rebstock*, Am. Soc. **72**, 4800 (1950).

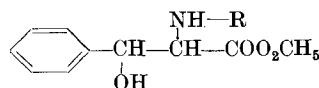
⁸⁾ *Büchi & Lieberherr*, Helv. **32**, 1806 (1949); **33**, 858 (1950).

Esempio di condensazione di una amina col cloruro di un acido:

Prodotto IX: *d,l-1-Fenil-2(p-nitrobenzoil)amina-1,3-propandiolo.* 1,6 g di fenilserinolo vengono scolti in 20 cm³ di acetone assoluto. Dopo aggiunta di 0,53 g di carbonato di sodio anidro si mescola la soluzione con 1,85 g di cloruro dell'acido p-nitrobenzoico. Si osserva una reazione leggermente esotermica. Si cuoce durante due ore su un bagno di vapore. Si tratta la soluzione con carbone assorbente per cinque minuti e dopo filtrazione si evapora l'acetone al vuoto. Il residuo vischioso viene sciolto in 30 cm³ di alcool etilico. Per raffreddamento non si ottiene alcuna cristallizzazione. Solo dopo aggiunta di alcune gocce di acqua si ha un intorbidamento e susseguente precipitazione in fiocchi giallognoli che vengono filtrati. Ridisciolta la massa in poco etanolo, per raffreddamento si ottengono dei piccoli cristalli in forma di aghetti di un giallo pallido aventi un P.F. di 190°. Resa 1,8 g pari al 57% della quantità teorica. Per ulteriori quattro cristallizzazioni si ottiene un prodotto purissimo a P.F. 192—193°. (Analisi vedi tabella.) Continuazione v. p. 278.

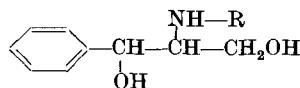
Risultati delle ricerche biologiche.

Il grado di attività antibatterica dei prodotti sintetizzati è stato sperimentato nel Laboratorio di ricerche biologiche della *S. A. Dr. Wander* di Berna. I risultati di queste ricerche saranno resi noti in una prossima pubblicazione.

1. Derivati dell'estere etilico della fenilserina.

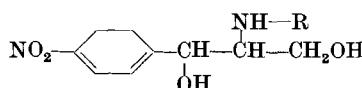
R =	Formula bruta	P.F. °C.	Resa %	Microanalisi			
				% C calc.	% C trov.	% H calc.	% H trov.
I	-CO-C ₆ H ₄ -NO ₂	C ₁₈ H ₁₈ O ₆ N ₂	119	71	60,33	60,37	5,07
II	-CO-C ₆ H ₄ -NH ₂	C ₁₈ H ₂₀ O ₄ N ₂	195	76	65,85	65,75	6,14
III	-SO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃	C ₁₈ H ₂₁ O ₅ NS	103—104	54	59,49	59,43	5,83
IV	-CO-C ₆ H ₃ (NO ₂) ₂	C ₁₈ H ₁₇ O ₈ N ₃	149	84	53,60	53,26	4,25
V	-CO-C ₆ H ₄ -Cl	C ₁₈ H ₁₈ O ₄ NCl	106—107	55	62,16	62,43	5,22
VI	-CO-C ₆ H ₄ -OCH ₃	C ₁₉ H ₂₁ O ₂ N	131	75	66,46	66,47	6,16
VII	-COCHCl ₂	C ₁₃ H ₁₅ O ₄ NCl ₂	150	65	48,75	48,26	4,72
VIII		C ₂₁ H ₁₉ O ₄ N ₂ Cl	178	67	63,24	63,60	4,80

2. Derivati del fenilserinolo.



R =	Formula bruta	P. F. °C.	Resa %	Microanalisi			
				% C calc.	% C trov.	% H calc.	% H trov.
IX	-CO-  -NO ₂	C ₁₆ H ₁₆ O ₅ N ₂	192-193	57	60,75	60,79	5,21
X	-SO ₂ -  -CH ₃	C ₁₆ H ₁₆ O ₄ NS	121-122	53	59,81	59,97	5,96
XI	-COCl ₃	C ₁₁ H ₁₂ O ₃ NCl ₃	105-106	57,7	42,26	42,41	3,87
XII	-CO-  -Cl	C ₁₆ H ₁₆ O ₃ NCl	180-181	66,5	62,85	62,38	5,27
XIII	-CO-  -OCH ₃	C ₁₇ H ₁₉ O ₄ N	176-177	66	67,76	67,14	6,35

3. Derivati del *p*-nitrofenilserinolo.



R =	Formula bruta	P. F. °C.	Resa %	Microanalisi			
				% C calc.	% C trov.	% H calc.	% H trov.
XIV		C ₁₆ H ₁₆ O ₆ N ₂ S	205-206	79	52,46	52,55	4,95
XV	-COCl ₃	C ₁₁ H ₁₁ O ₅ N ₂ Cl ₃	147-148	60	36,94	37,08	3,10
XVI		C ₁₆ H ₁₄ O ₉ N ₄	194-195	78	47,29	47,61	3,47
XVII	-CO-phenyl-Cl	C ₁₆ H ₁₅ N ₂ Cl	161-162	71	54,79	54,72	4,31
XVIII	-CO-phenyl-OCH ₃	C ₁₇ H ₁₈ O ₆ N ₂	160-162	52	58,95	59,59	5,24
IXX		C ₁₉ H ₁₆ O ₅ N ₃ Cl	205-206	65	56,79	57,20	4,01
XX		C ₁₉ H ₁₅ O ₇ N ₄ Cl	165-166	50	51,07	51,51	3,38

Sintesi del prodotto II: 10 g di p-nitrobenzamide dell'estere etilico della fenilserina (I) vengono sciolti in 250 cm³ di etanolo puro in un pallone di riduzione. Si mescola la soluzione con la quantità di catalizzatore (nickel di *Raney*) ottenuta scomponendo 12 g di lega. La curva di assorbimento raggiunge il massimo dopo circa due ore. La quantità di idrogeno assorbita è di 1850 cm³ pari al 98,5% della quantità teorica. Verso la fine della reazione si nota nel recipiente la formazione di una sostanza bianca sotto forma di scaglie lucenti. Si filtra a caldo. Dal filtrato per raffreddamento si separa di nuovo la sostanza che raccolta sul filtro ed asciugata presenta un P.F. di 194—195°. Resa 7 g pari al 76% della resa teorica. (Analisi vedi tabella.)

Esempio di condensazione estere-ammina:

Prodotto XV: d,L-1-p-Nitrofenil-2-tricloroacetamido-1,3-propandiolo. 2,12 g di amina vengono mescolati in un piccolo matraccio con 5 cm³ di estere etilico dell'acido tricloroacetico. Si scalda per un'ora leggermente su b.m. e si lascia riposare per una settimana. Si aggiungono quindi alla soluzione alcune gocce di acqua. Per aggiunta di etere di petrolio si ottiene una separazione della soluzione in due strati. Per sfregamento si ottiene il cristallo che, raffreddando la soluzione, aumenta sensibilmente. Si raccoglie su filtro e si pesa. Resa 2,1 g pari al 60% della resa teorica. La sostanza si presenta sotto forma di grossi cristalli giallognoli con P.F. 145°. Dopo alcune ricristallizzazioni da etanolo-acqua si ottiene un prodotto purissimo a P.F. 147—148°. (Letteratura: 6) 148—150°, 7) 148—149°.) Analisi vedi tabella.

RIASSUNTO.

Sono stati sintetizzati alcuni derivati dell'estere etilico della fenilserina, del fenilserinolo e del p-nitrofenilserinolo mediante condensazione delle rispettive amine con cloruri di acidi aromatici ed eterociclici e con esteri di acidi alifatici.

Politecnico Federale Zurigo, Istituto di Farmacia.

30. Über lokalanästhetisch wirksame Substitutionsderivate des Diäthylamino-acyl-anilids

von J. Büchi, G. Lauener, L. Ragaz, H. Böniger und R. Lieberherr.

(20. XII. 50.)

A. Einleitung.

Neben der Suche nach neuen und besseren Lokalanästhetika mit geringerer Toxizität geht die Erforschung der Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und Wirkung einher. Während man erst wenige, eng begrenzte Regeln für diese Zusammenhänge kennt, ist man über die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und Toxizität noch schlechter orientiert. Da auch die Heranziehung von physikalisch-chemischen Eigenschaften nicht zu befriedigenden Erkenntnissen geführt hat, ist man immer noch auf die genaue pharmakologische Untersuchung einer grossen Zahl von chemischen Homologen angewiesen.