

ausgeschüttelt. Die Kalilauge wurde auf genau 100 cm³ aufgefüllt und darin das Emodin durch Vergleich der roten Färbung mit einer wässrigen Kobaltnitratlösung 1:1 bestimmt. Der Emodingehalt beträgt nach dieser Methode 10,5%.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Laboratorium der *Gaba A.G.*, Basel.

46. La preparazione di piridil- e piperidil-arilacetoni-trili e di alcuni prodotti di trasformazione (Parte II^a)

di *Leandro Panizzon*.

(2. II. 46.)

Parte teorica.

Nella prima parte di questo lavoro¹⁾ abbiamo descritto la preparazione di nitrili appartenenti contemporaneamente alla serie aromatica e a quella eterociclica. Questi nitrili vennero allora trasformati in amidi ed in esteri. Il nucleo piridinico di questi derivati venne inoltre idrogenato cataliticamente secondo *Adams* con formazione di composti piperidinici. Le amidi così idrogenate furono infine saponificate agli acidi piperidinici corrispondenti.

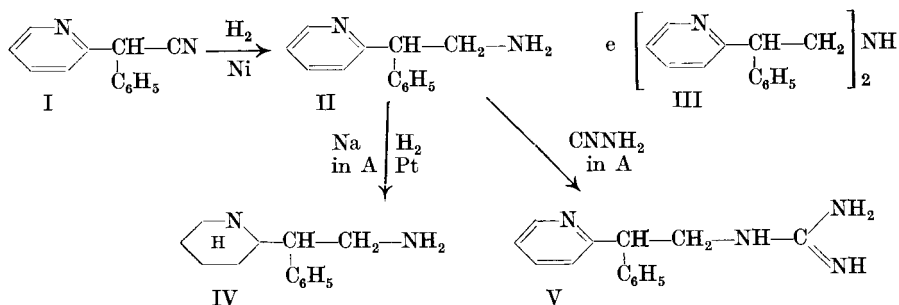
In questa seconda parte comunichiamo la trasformazione dei nitrili in amine e in chetoni. Le amine si ottennero per riduzione catalitica dei nitrili e i chetoni per azione di alogenuri alchilici secondo *Grignard* sui nitrili stessi.

L'idrogenazione del gruppo nitrilico, effettuata in presenza di nichel come catalizzatore e di alcool come solvente, diede luogo in un caso alla formazione contemporanea dell'amina primaria e di quella secondaria. Mediante aggiunta di ammoniaca gassosa si può aumentare il rendimento in amina primaria. A partire dall' α -fenil- α -piridil-(2)-acetoni-trile (I)²⁾ si ottennero così la β -fenil- β -piridil-(2)-etilamina (II) e la di- $[\beta$ -fenil- β -piridil-(2)-etil]amina (III). La separazione delle due basi presentò molte difficoltà: mentre la prima è facilmente distillabile nel vuoto la seconda, di peso molecolare alquanto alto, si decompone ad alta temperatura. La buona cristallizzabilità dell'acetato della base primaria in acetato d'etile ci permise infine una separazione abbastanza netta delle due sostanze. La preparazione della β -fenil- β -piperidil-(2)-etilamina (IV) a partire dalla base piridinica (II) avvenne cataliticamente in presenza di platino secondo *Adams* a temperatura ordinaria oppure mediante sodio e alcool

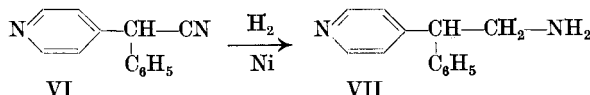
¹⁾ *L. Panizzon*, *Helv.* **27**, 1748 (1944).

²⁾ Per la preparazione vedi loc. cit. pag. 1751.

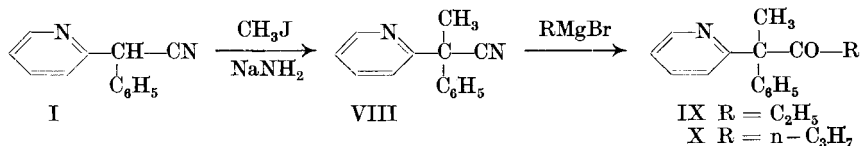
secondo *Bouveault-Blanc*. La base piridinica (II) sotto forma di acetato venne inoltre trasformata per mezzo di cianamide in soluzione alcoolica nella β -fenil- β -piridil-(2)-etilguanidina (V).



Anche l' α -fenil- α -piridil-(4)-acetonitrile (VI)¹⁾ coll'azoto piridinico in posizione 4 venne sottoposto alla riduzione catalitica in presenza di nichel. In questo caso però non si riuscì a constatare la presenza della base secondaria accanto a quella primaria (VII).



Quanto alla preparazione dei chetoni è da notare un fatto interessante. I nitrili del tipo I, presentanti cioè ancora un idrogeno sostituibile, come l' α -fenil- α -piridil-(2)-aceto-nitrile e l' α -naftil-(1')- α -piridil-(2)-acetonitrile non reagiscono cogli alogenuri di alchilmagnesio anche in soluzione di anisolo, che permette una temperatura di reazione più elevata di quella concessaci dall'etere, solvente usato ordinariamente per la reazione di *Grignard*. L' α -fenil- α -metil- α -piridil-(2)-acetonitrile (VIII) invece, completamente sostituito in posizione α e di cui diamo la preparazione in questa comunicazione, reagisce alquanto bene.



Parte sperimentale.

A. Preparazione delle amine.

β -Fenil- β -piridil-(2)-etilamina (II).

20 g. di α -fenil- α -piridil-(2)-acetonitrile (I) vennero disciolti in 150 cm³ d'alcool etilico assoluto e idrogenati in presenza di 4 g. di catalizzatore al nichel (preparato secondo *Rupe* per riduzione dell'ossido a 360—380° in corrente di idrogeno) in autoclave a 60—70°.

¹⁾ Per la preparazione vedi loc. cit. pag. 1752.

Dopo assorbimento della quantità di idrogeno calcolata per la riduzione del gruppo $-C \equiv N$ (4 atomi), la pressione rimase costante. Si lasciò raffreddare, si filtrò dal catalizzatore e si evaporò la soluzione. Dal residuo oleoso ottenuto si precipitò mediante aggiunta di 200 cm³ di acetato d'etile e di 4 cm³ di acido acetico glaciale l'acetato della base primaria (10 g.) p. f. 124°. Esso venne ricristallizzato da acetato d'etile. È solubile in acqua.

4,128 mg. di sost. diedero 10,56 mg. CO₂ e 2,53 mg. H₂O
 1,767 mg. di sost. diedero 0,168 cm³ N₂ (23°, 747 mm.)
 C₁₃H₁₄N₂·CH₃COOH calc. C 69,72 H 7,03 N 10,85%
 (258,16) trov. ,, 69,77 ,, 6,86 ,, 10,81%

Per trattamento dell'acetato con soda caustica, estrazione con etere, evaporazione e distillazione del residuo etero si ottenne la base dal p. eb.₁₂mm 170°, liquido incolore solubile al 2% in acqua. La β -fenil- β -piridil-(2)-etilamina (II) esposta all'aria assorbe rapidamente l'anidride carbonica, i dati dell'analisi non sono perciò molto buoni.

4,909 mg. di sost. diedero 14,22 mg. CO₂ e 3,24 mg. H₂O
 2,013 mg. di sost. diedero 0,255 cm³ N₂ (23°, 736 mm.)
 C₁₃H₁₄N₂ calc. C 78,74 H 7,12 N 14,14%
 (198,12) trov. ,, 79,05 ,, 7,39 ,, 14,15%

Il cloridrato preparato dalla base (II) in soluzione d'acetato d'etile con acido cloridrico gassoso si separò in forma cristallina e fuse a 210—211°.

4,529 mg. di sost. diedero 11,07 mg. CO₂ e 2,60 mg. H₂O
 C₁₃H₁₄N₂·HCl calc. C 66,50 H 6,44%
 (234,59) trov. ,, 66,67 ,, 6,42%

Di-[\beta-fenil-\beta-piridil-(2)-etil]-amina (III).

Questa base secondaria, che si forma contemporaneamente a quella primaria (II), venne isolata nel modo seguente: la soluzione di acetato d'etile ottenuta per filtrazione dell'acetato della base primaria venne evaporata, il residuo trattato con soda caustica e ripreso con etere. Dopo evaporazione dell'etere si ottenne una massa cristallina, che ricristallizzata da etere, fuse a 86°. La di-[\beta-fenil-\beta-piridil-(2)-etil]-amina (III) è insolubile in acqua, esano ed etere di petrolio, solubile però nella più parte degli altri solventi ordinari.

4,911 mg. di sost. diedero 14,77 mg. CO₂ e 2,86 mg. H₂O
 1,335 mg. di sost. diedero 0,134 cm³ N₂ (23°, 735 mm.)
 C₂₆H₂₅N₃ calc. C 82,28 H 6,64 N 11,08%
 (379,22) trov. ,, 82,08 ,, 6,52 ,, 11,19%

Essa forma un dibromidrato dal p. f. 140° e un dipicrato dal p. f. 179—180°. Ecco l'analisi di quest'ultimo.

1,036 mg. di sost. diedero 0,135 cm³ N₂ (23°, 749 mm.)
 1,627 mg. di sost. diedero 0,214 cm³ N₂ (22°, 745 mm.)
 C₂₆H₂₅N₃·C₁₂H₆O₁₄N₆ calc. N 15,06%
 (837,32) trov. ,, 15,00; 14,92%

\beta-Fenil-\beta-piperidil-(2)-etilamina (IV).

a) Per idrogenazione nucleare con platino: 5,2 g. di acetato di β -fenil- β -piridil-(2)-etilamina (II), disciolti in 100 cm³ di acido acetico glaciale puro¹⁾, vennero idrogenati in presenza di 0,2 g. di ossido di platino (secondo Adams) a 60°. In 5 ore furono assorbiti 1390 cm³ di idrogeno (0°, 760 mm.): calcolati per la saturazione del nucleo piridinico (6 atomi) 1340 cm³ di idrogeno. Dopo raffreddamento si filtrò, si evaporò la soluzione nel vuoto e dopo trattamento con soda caustica si estrasse con etere. Il residuo etero venne

¹⁾ Esente da acetaldeide per trattamento con anidride dell'acido cromico e distillazione.

distillato nel vuoto: p. eb._{0,15 mm} 130—132°. Il distillato solidifica: p. f. 82°. Rendimento 3,5 g.

3,610 mg. di sost. diedero 10,09 mg. CO₂ e 3,09 mg. H₂O
 C₁₃H₂₀N₂ calc. C 76,41 H 9,79%
 (204,17) trov. ,, 76,23 ,, 9,58%

Si tratta della β-fenil-β-piperidil-(2)-etilamina (IV), sostanza poco solubile in acqua e in etere. Essa formò con acido acetico in soluzione d'acetato d'etile un acetato dal p. f. 99° e con acido cloridrico in soluzione alcoolica un dicloridrato che ricristallizzato da acetato d'etile fuse a circa 315—320°.

4,877 mg. di sost. diedero 9,98 mg. CO₂ e 3,41 mg. H₂O
 C₁₃H₂₀N₂·2 HCl calc. C 56,3 H 8,00%
 trov. ,, 55,8 ,, 7,82%

b) Per riduzione secondo *Bouveault-Blanc*: 11 g. di β-fenil-β-piridil-(2)-etilamina (II) vennero trattati in soluzione alcoolica rapidamente con 40 g. di sodio e bolliti per 5 ore: dopo raffreddamento si evaporò nel vuoto, si disciolse il residuo in acqua e dopo aggiunta di soda caustica si estrasse con etere. Si procedette infine come nel metodo a). Si ottennero circa 8 g. di base piperidinica distillata che venne caratterizzata per titrazione e per mezzo dei punti di fusione del cloridrato e dell'acetato soli e misti con quelli preparati dalla base ottenuta col metodo a).

β-Fenil-β-piridil-(2)-etilguanidina (V).

13 g. di acetato della β-fenil-β-piridil-(2)-etilamina (II) vennero disciolti in 25 cm³ di alcool e trattati con 2,1 g. di cianamide all'ebollizione durante 5 ore. La soluzione fu evaporata e il residuo solido ottenuto ricristallizzato da alcool-acetato d'etile. L'acetato della guanidina così ottenuto si separò allo stato cristallino e fuse a 202°.

4,760 mg. di sost. diedero 11,14 mg. CO₂ e 2,79 mg. H₂O
 1,480 mg. di sost. diedero 0,247 cm³ N₂ (24°, 738 mm.)
 C₁₄H₁₆N₄·CH₃COOH calc. C 63,96 H 6,71 N 18,67%
 (300,19) trov. ,, 63,86 ,, 6,56 ,, 18,62%

β-Fenil-β-piridil-(4)-etilamina (VII).

L'idrogenazione della β-fenil-β-piridil-(4)-acetoneitrile (VI)¹ avvenne in modo del tutto analogo a quello descritto per il corrispondente composto (I). La soluzione alcoolica ottenuta dopo filtrazione del catalizzatore venne evaporata a secco, il residuo disciolto in acetato d'etile ed estratto con acqua. L'estratto acquoso fu neutralizzato con acido cloridrico ed evaporato. Si riuscì così ad ottenere il dicloridrato greggio della base primaria, che, ricristallizzato da alcool fuse a 200°. Esso è igroscopico. Data la maggior lontananza dell'azoto del gruppo piridinico dal gruppo fenile anch'esso ha funzione fortemente basica si da legare una molecola d'acido cloridrico. Si forma perciò in questo caso un dicloridrato.

4,031 mg. di sost. diedero 8,52 mg. CO₂ e 2,25 mg. H₂O
 1,792 mg. di sost. diedero 0,158 cm³ N₂ (25°, 743 mm.)
 C₁₃H₁₄N₂·2 HCl calc. C 57,55 H 5,95 N 10,34%
 (571,05) trov. ,, 57,63 ,, 6,24 ,, 9,87%

Dopo estrazione della soluzione d'acetato d'etile con acqua essa venne evaporata a secco. Dal residuo non si riuscì ad ottenere nessuna altra sostanza le cui proprietà corrispondessero con sicurezza a quelle attendibili per la base secondaria.

B. Preparazione di un altro nitrile.

α-Fenil-α-metil-α-piridil-(2)-acetoneitrile (VIII).

Questo composto venne preparato secondo il metodo già descritto²), per la preparazione del corrispondente derivato etilico, per azione dell'ioduro di metile sull'α-fenil-α-

¹) Per la preparazione vedi loc. cit. pag. 1752.

²) Vedi loc. cit. pag. 1751.

piridil-(2)-acetonitrile (I) in presenza di amiduro di sodio in soluzione toluenica. Esso è un liquido dal p. eb.₁₆mm. 185—186°.

3,881 mg. di sost. diedero 11,49 mg. CO₂ e 1,92 mg. H₂O

3,555 mg. di sost. diedero 429 cm³ N₂ (25°, 736 mm.)

C₁₄H₁₂N₂ calc. C 80,74 H 5,81 N 13,45%
(208,11) trov. ,, 80,79 ,, 5,68 ,, 13,39%

C. Preparazione dei chetoni.

α-Fenil-α-piridil-(2)-diethylchitone (IX).

Ad una soluzione di bromuro di etilmagnesio, preparata da 16 g. di bromuro d'etile e 3,6 g. di magnesio in 100 cm³ di etere assoluto, si aggiunge a poco a poco una soluzione di 21 g. di *α*-fenil-*α*-metil-*α*-piridil-(2)-acetonitrile (VIII) in 50 cm³ di etere assoluto. Dopo la reazione si riscaldò ancora per 3 ore all'ebollizione. In seguito si raffreddò e si decompose il composto metallorganico formatosi con ghiaccio ed acido cloridrico diluito. La soluzione acquosa venne separata, addizionata d'ammoniaca in eccesso e estratta con etere. Il residuo della soluzione eterea disidratata ed evaporata fu frazionato nel vuoto spinto. Il chetone distillò a un p. eb._{0,3}mm. 135—142° e si solidificò subito. Rendimento 19 g. Ricristallizzato da etere e etere di petrolio esso fuse a 74°. È pochissimo solubile in acqua, solubile facilmente in alcool, acetato d'etile, acetone ed etere. Con acido cloridrico in soluzione alcoolica si ottenne il cloridrato dal p. f. 131°.

3,553 mg. di sost. diedero 9,12 mg. CO₂ e 2,14 mg. H₂O

4,050 mg. di sost. diedero 2,05 mg. AgCl

C₁₆H₁₇ON·HCl calc. C 69,67 H 6,58 Cl 12,86%
(275,60) trov. ,, 70,04 ,, 6,74 ,, 12,66%

La basa pura per l'analisi venne preparata a partire dal suo cloridrato essendo questo più facile da purificarsi:

3,990 mg. di sost. diedero 11,71 mg. CO₂ e 2,54 mg. H₂O

C₁₆H₁₇ON calc. C 80,29 H 7,16%
(239,14) trov. ,, 80,09 ,, 7,12%

α-Fenil-α-piridil-(2)-etil-propilchitone (X).

Questo chetone venne preparato allo stesso modo come il composto descritto nell'esempio precedente partendo dallo stesso nitrile e dal bromuro di n-propil-magnesio in soluzione eterea. A reazione terminata si decompose con ghiaccio e si estrasse la soluzione eterea con acido cloridrico diluito. Il cloridrato del chetone formatosi, non molto solubile in un eccesso di acido cloridrico, si separò tosto allo stato cristallino. Si ottennero così a partire da 42 g. di *α*-fenil-*α*-metil-*α*-piridil-(2)-acetonitrile 33 g. di cloridrato dell'*α*-fenil-*α*-piridil-(2)-etil-propilchitone dal p. f. 125—126°.

3,06 mg. di sost. diedero 127 cm³ N₂ (24°, 729 mm.)

C₁₇H₁₉ON·HCl (289,62) calc. N 4,83 trov. N 4,57%

La soluzione cloridrica formò per trattamento con ammoniaca in eccesso, estrazione con etere, evaporazione e distillazione altri 12 g. della base dal p. eb._{0,2}mm 135—148°. La base preparata dal cloridrato mediante soluzione in acqua e precipitazione con soda solidifica subito e possiede un p. f. 53—54°. Essa non è facile da ottenersi allo stato purissimo, data la sua grande solubilità nei solventi organici:

3,320 mg. di sost. diedero 9,71 mg. CO₂ e 2,22 mg. H₂O

3,50 mg. di sost. diedero 166 cm³ N₂ (24°, 741 mm.)

C₁₇H₁₉ON calc. C 80,57 H 7,56 N 5,53%
(253,15) trov. ,, 79,82 ,, 7,48 ,, 5,31%

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

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