
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

RENDICONTI

FRANCO PIOZZI, LUCIANA MERLINI, ADOLFO QUILICO

Sintesi parziale dell'idroechinulina

Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 32 (1962), n.2, p. 162–166.

Accademia Nazionale dei Lincei

http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1962_8_32_2_162_0

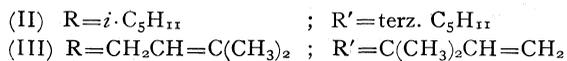
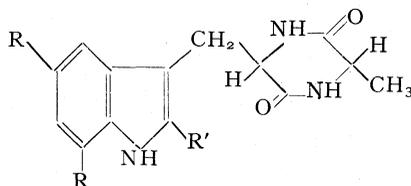
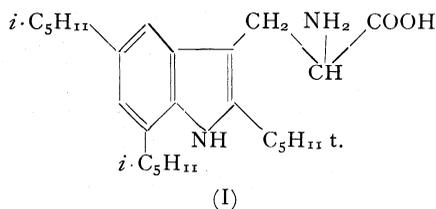
L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

Chimica organica. — *Sintesi parziale dell'idroechinulina* (*). Nota di FRANCO PIOZZI, LUCIANA MERLINI e ADOLFO QUILICO, presentata (**) dal Socio A. QUILICO.

Le ricerche degradative delle quali è stato recentemente riferito (1,2) hanno condotto ad assegnare in modo definitivo all'*idroechinulina* $C_{26}H_{42}O_2N_2$ e alla *idroechinulina* $C_{29}H_{45}O_2N_3$ rispettivamente le strutture (I) di 2-terz. amil-5, 7-diisoamiltriptofano e (II) di peptide ciclico di (I) con L (+) alanina:



Ciò ha dato inizio a ricerche dirette alla sintesi totale di queste sostanze e, possibilmente, dell'*echinulina* stessa (III), attraverso la preparazione di adatti intermedi. Un primo risultato si è avuto nella sintesi dell'idroechinulina (I) a partire dall'*indolo* $C_{23}H_{37}N$ (IV) (3), anche se essa rappresenta ancora una sintesi parziale dato che (IV) è stato ottenuto per pirolisi alcalina dell'idroechinulina naturale (4). Il presente lavoro costituisce una successiva tappa

(*) Lavoro eseguito presso l'Istituto di Chimica Generale del Politecnico di Milano, Centro per lo studio delle Sostanze Naturali del C.N.R.

(**) Nella seduta del 10 febbraio 1962.

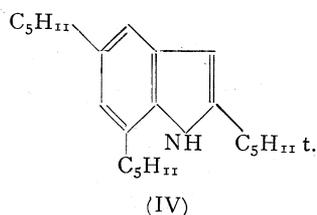
(1) G. CASNATI, F. PIOZZI, A. QUILICO e A. RICCA, « La Chimica e l'Industria », 43, 412 (1961).

(2) G. CASNATI, R. CAVALIERI, F. PIOZZI e A. QUILICO, « Gazz. Chim. It. », 92, (1962).

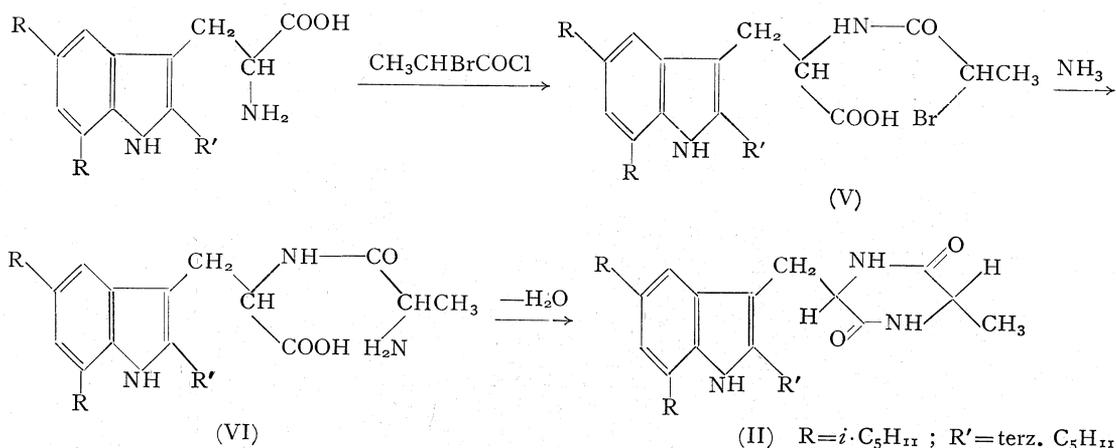
(3) G. CASNATI, A. QUILICO e A. RICCA, « Gazz. Chim. It. », 92, (1962).

(4) A. QUILICO, C. CARDANI e F. PIOZZI, « Gazz. Chim. It. », 85, 3 (1955).

della sintesi di (II), e precisamente la resintesi dell'idroechinulina racemica dall'idroechinina (I).



Per la trasformazione del triptofano sostituito (I) nella sua anidride con la alanina ci siamo ispirati ai metodi già impiegati da altri Autori per la sintesi dell'anidride dell'aniltriptofano^(5,6,7), ed in particolare al lavoro di G. Gaudiano e A. Ricca⁽⁸⁾ che prepararono recentemente l'isomero otticamente inattivo per condensazione del triptofano racemico col cloruro di α -bromopropionile, successiva amminazione dell' α -bromopropioniltriptofano, e ciclizzazione del dipeptide aperto. A questo schema, che nel caso che ci riguarda diventa:



ci siamo appunto attenuti con le piccole modificazioni di tecnica che la maggiore complessità del prodotto di partenza suggeriva. Ovviamente, essendo l'idroechinina, impiegata il prodotto otticamente inattivo ottenuto nell'idrolisi alcalina del prodotto naturale e avendo noi usato cloruro di α -bromopropionile racemico, anche la sostanza finale da noi preparata è otticamente inattiva, e risulta identica all'idroechinulina racemizzata da noi precedentemente descritta⁽⁹⁾.

(5) E. ABDERHALDEN e M. KEMPE, « Ber. » 40, 2745 (1907).

(6) E. ABDERHALDEN e L. BAUMANN, « Ber. », 41, 2859 (1908).

(7) E. ABDERHALDEN e E. SICKEL, « Z. Phys. Chem. », 171, 94 (1927).

(8) G. GAUDIANO e A. RICCA, « Gazz. Chim. It. », 87, 789 (1957).

(9) G. CASNATI, F. PIOZZI, A. QUILICO e C. CARDANI, « Gazz. Chim. It. », 90, 500 (1960).

Mentre per la descrizione delle operazioni si rimanda alla parte sperimentale, dobbiamo qui rilevare che il rendimento complessivo della sintesi è notevolmente basso, che i due prodotti intermedi α -bromopropionilidroechinina (V) e alanilidroechinina (VI) non hanno potuto essere isolati allo stato puro e caratterizzati, e che l'isolamento dell'idroechinulina sintetica pura è stato molto laborioso e si è potuto realizzare solo mediante impiego della cromatografia in colonna su allumina e successive sublimazioni nel vuoto.

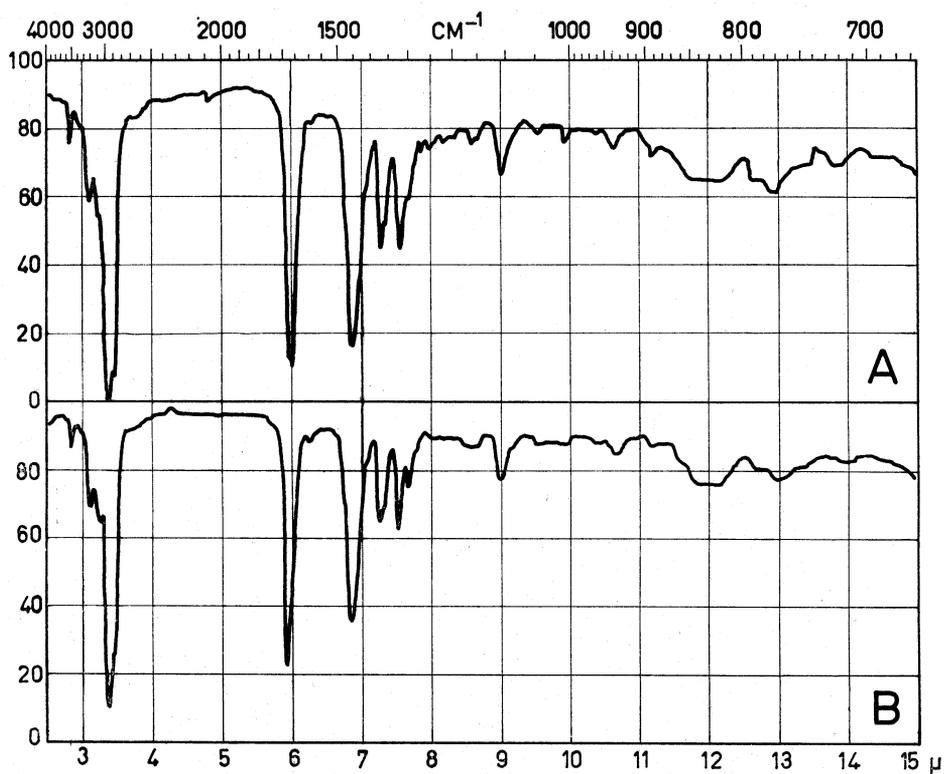


Fig. 1. - Spettri infrarossi in nujol dell'idroechinulina di sintesi (A) e dell'idroechinulina naturale racemica (B).

L'idroechinulina così ottenuta ha p. f. 203° - 204° come il prodotto preparato per racemizzazione a freddo con etilato sodico dell'idroechinulina naturale. La prova di fusione in miscela, l'eguale comportamento cromatografico e alla sublimazione, la sovrapposibilità praticamente perfetta degli spettri U.V. e I.R. riportati nelle figg. 1 e 2, confermano l'identità delle due sostanze.

PARTE SPERIMENTALE.

Sintesi dell'idroechinulina racemica (formula II). Grammi 2,07 (5 millimoli) di idroechinina finemente polverizzata vengono disciolti in 10 cm³ di

acqua mediante aggiunta di 4,75 cm³ di NaOH N/1. Alla soluzione torbida così ottenuta, raffreddata con ghiaccio e mantenuta in continua agitazione, si aggiungono a gocce nel volgere di un'ora g 1,72 di cloruro di α -bromopropionile (eccesso del 100 % sullo stechiometrico). Sempre sotto raffreddamento, si fanno gocciolare 10,5 cm³ di NaOH N/1; dopo riposo di un'ora si acidifica con 5 cm³ di HCl N/1, raccogliendo rapidamente su filtro di Buchner il precipitato bianco fioccoso separatosi, scartando la goccia peciosa depositatasi sul fondo del recipiente. Durante il lavaggio con acqua sul filtro per asportare l'acido α -bromopropionico, il prodotto tende a rammollire; esso viene subito ripreso con etere e la soluzione eterea, lavata ripetutamente con acqua, viene seccata su Na₂SO₄ ed evaporata. Rimane un residuo vetroso basso fondente, estremamente solubile nei comuni solventi dai quali non può essere cristallizzato. L'analisi del prodotto grezzo accuratamente seccato mostra un contenuto in Br del 12,15 % (teorico per l' α -bromopropionil-alanina, C₂₉H₄₅O₃N₂Br, 14,54 %).

Il prodotto vetroso viene trattato con 25 cm³ di etanolo e 20 cm³ di ammoniaca concentrata al 32 % e la soluzione, saturata con ammoniaca gassosa, è lasciata a se per quattro giorni. Si svapora poi a pressione ridotta e il residuo oleoso viene lavato con acqua per eliminare l'alanina eventualmente presente. Si riprende poi con etere; l'estratto etereo, lavato con acqua e seccato, lascia all'evaporazione un residuo vetroso giallastro che non è cristallizzabile da alcun solvente. Riscaldato in capillare fonde in modo non netto tra 140° e 160°; all'analisi non rivela la presenza di bromo.

Il prodotto grezzo viene disciolto in 60 cm³ di toluene e la soluzione fatta bollire per dodici ore in apparecchio di Marcusson per eliminare come azeotropo l'acqua che si forma nella ciclizzazione dei dipeptide. Allontanato il toluene a pressione ridotta, si sottopone il residuo giallastro e vetroso a cro-

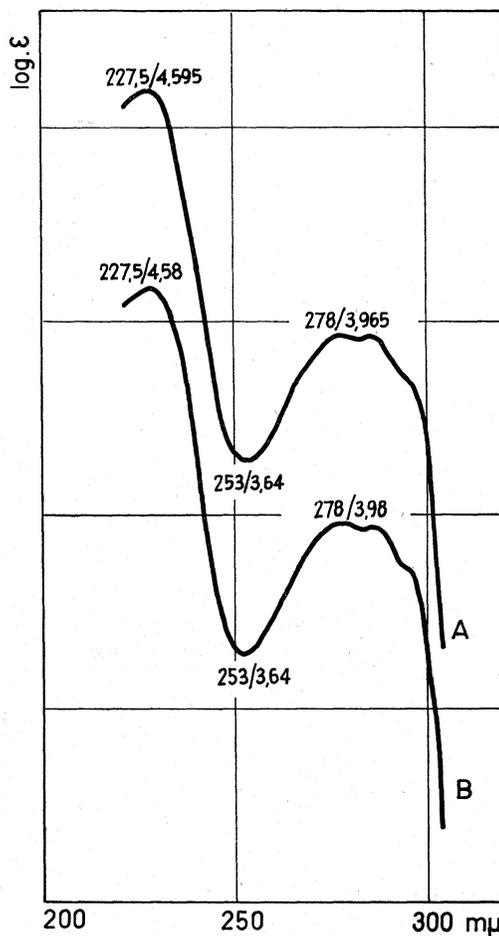


Fig. 2. - Spettri ultravioletti in etanolo dell'idroechinulina di sintesi (A) e dell'idroechinulina naturale racemica (B).

matografia su colonna di allumina basica ⁽¹⁰⁾. Dopo alcune frazioni che non lasciano residuo apprezzabile, se ne raccolgono altre che lasciano all'evaporazione un prodotto giallo chiaro che non dà reazione alla ninidrina. Questo viene sottoposto a sublimazione nel vuoto (a 210° sotto 0,15 mm di Hg); si ha un sublimato bianco microcristallino che viene ricristallizzato da metanolo. Si ottengono così 90-110 mg di prodotto cristallizzato (resa 4-5 % sull'idroechinina di partenza). La sostanza fonde a 203°-204° anche in miscela con idroechinulina « racemizzata » avente p. f. 203°. Alla cromatografia su piastra di gelo di silice (eluente cloroformio-metanolo 90 : 10, rivelatore H₂SO₄ conc. a 150°), le due sostanze danno macchie unitarie di eguale R_f. Gli *spettri U.V.* e *I.R.* riportati di confronto nelle figg. 1 e 2 risultano perfettamente identici. Il comportamento alla cromatografia su allumina basica e alla sublimazione nel vuoto dell'idroechinulina « racemizzata » e di quella levogira di provenienza naturale è stato ritrovato del tutto identico a quello della sostanza a p. f. 203°-204° preparata dall'idroechinina. Si è pure verificato che l'idroechinulina naturale non viene racemizzata nella cromatografia su allumina basica, dalla quale si ricava ancora otticamente attiva e a p. f. 249°. L'idroechinina di partenza è risultata al controllo interamente esente da idroechinulina; al passaggio su colonna di allumina basica tutto il prodotto viene assorbito stabilmente e nessun residuo è stato ritrovato nelle frazioni ottenute per eluizione con cloroformio, cloroformio-metanolo e metanolo puro.

(10) Diametro della colonna 14 mm, altezza 200 mm, caricata con 25 g di allumina basica Fluka, attività I; si è usato come eluente il cloroformio, raccogliendo frazioni di 15 cm³ ciascuna.