

12. R. LANDI-VITTORY e G. B. MARINI-BETTÒLO. — Nuovi derivati del 2-amminometil-1-4-benzodiossano con funzione amminica ed ammidica.

Riassunto. — Vengono descritti 20 nuovi prodotti derivati dal 2-ammino-metil-1,4-benzodiossano caratterizzati dalla presenza di catene con gruppi amminici ed ammidici.

Tra questi presentano particolare interesse i derivati della β -propionammide contenenti il sistema della piperidina o della morfolina, quale il N-morfolino- β -(2-amminometil-1,4-benzodiossano) propionammide, dotati di elevata attività simpatolitica e di bassa tossicità.

Résumé. — L'on décrit 20 nouveaux produits dérivés du 2-amino-méthyl-1-4-benzodioxane caractérisés par la présence de chaînes ayant des groupes aminiques et amidiques.

Parmi ceux-ci, s'avèrent particulièrement intéressants les dérivés de la β -propionamide contenant le système de la pipéridine et de la morpholine, come le N-morpholine- β -(2-aminométhyl-1,4-benzodioxane) propionamide, doués de propriétés sympathiques élevées et de faible toxicité.

Summary. — Twenty new derivatives of 2-aminomethyl-1,4-benzodioxane are described characterized by the presence of amino and amido group containing chains.

These include some particularly interesting β -propionamide derivatives containing the piperidine and morpholine rings, e.g. N-morpholine- β -(2-aminomethyl-1,4-benzodioxane) propionamide; these have high sympatholytic powers and low toxicity.

Zusammenfassung. — Beschrieben werden zwanzig neue Derivate des 2-Aminomethyl-1-4-benzodioxans, die durch die Gegenwart von Ketten mit Amino- und Amidgruppen gekennzeichnet sind.

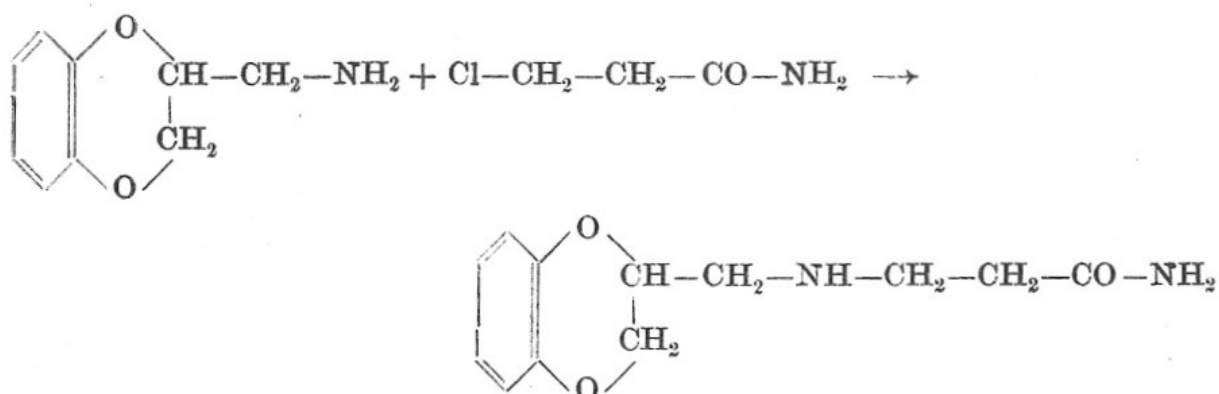
Besonderes Interesse bieten die Derivate des β -Propionamids, die das Piperidin- und Morpholin-System enthalten, wie N-Morpholin- β -(2-Aminomethyl-1,4-benzodioxan)-Propionamid, mit erhöhten sympatholitischen Eigenschaften und geringer Giftigkeit.

La particolare attenzione richiamata dai derivati del 2-amminometil-1-4-benzodiossano contenenti catene della β -alaninammide ed in special modo dal N-(2-metil-1,4-benzodiossano)-N'-metil- β -alaninammide 1203 I.S. (1) che presenta una spiccata attività simpatolitica (2) ci hanno in-

dotto, per ampliare le nostre conoscenze su questo gruppo di sostanze a preparare e a studiare nuovi composti di questo tipo.

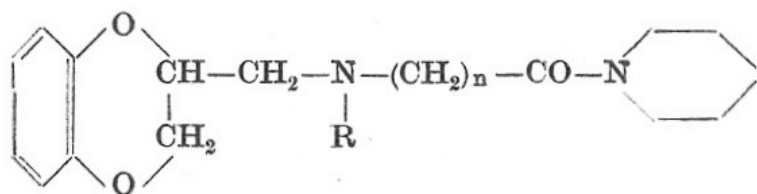
E' interessante anche ricordare che successivamente alle nostre prime ricerche numerosi derivati del benzodiossano sono stati oggetto di studi come simpatolitici e ipotensivi (³) e tra questi i derivati piperazinici che sono stati largamente sperimentati.

In relazione all'attività biologica presentata dal 1205 I.S. si è voluto preparare oltre al metil-derivato anche l'ammide semplice. Questa è stata ottenuta condensando l'ammino-metil-benzodiossano con la β -cloropropionammide:

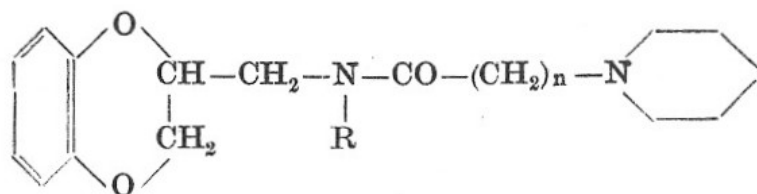


Dall'altro lato abbiamo voluto sostituire ai radicali alchilici della formula generale di questi composti i due termini di una catena eterociclica, sia per l'interesse che questa sostituzione ha dimostrato in altri lavori nel caso di derivati della tetraidro- β -naftilammina (⁴) e della tetra- e decaidro-chinolina (⁵) sia perchè era stato osservato, nel caso dei derivati del benzodiossano, un potenziamento della sua azione introducendo nella molecola nuclei eterociclici (⁶).

Anche in questo caso sono state preparate due serie di composti caratterizzate rispettivamente dalla presenza del gruppo ammidico o del gruppo amminico al termine della catena:

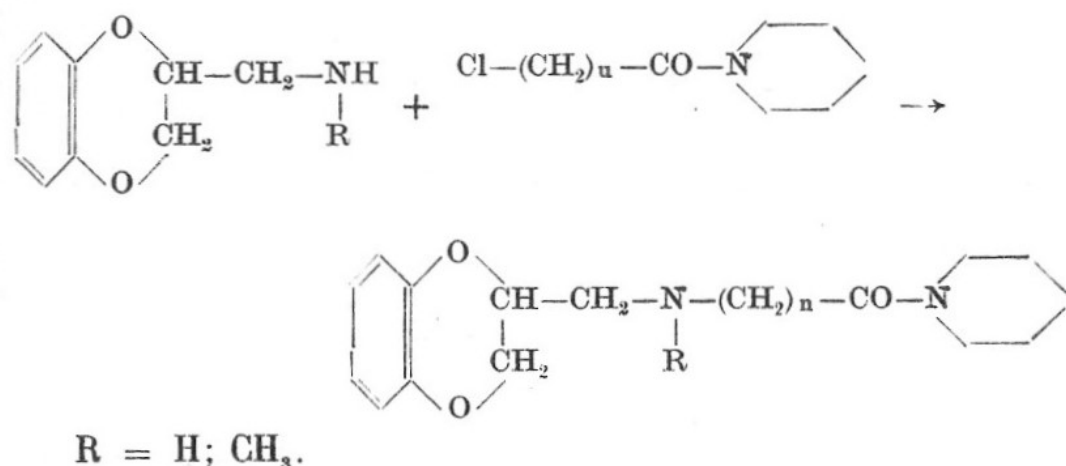


I.

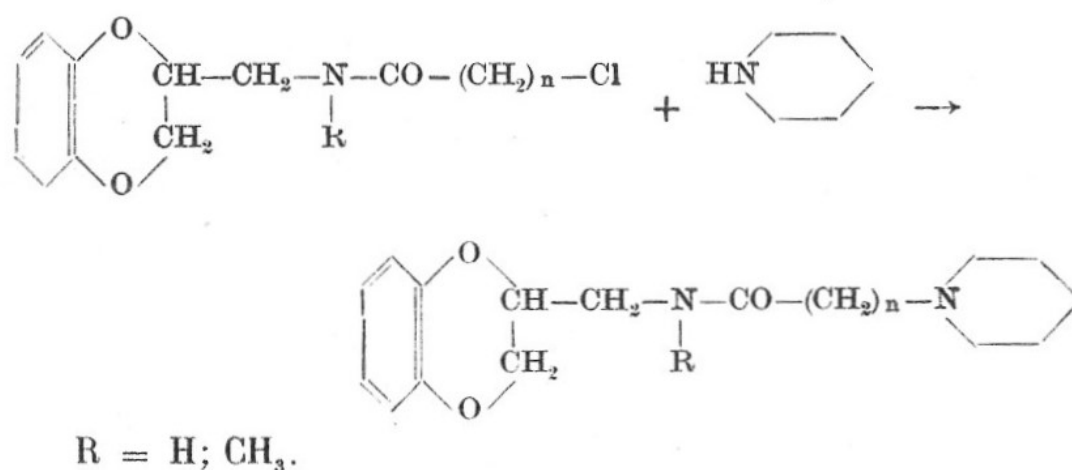


II.

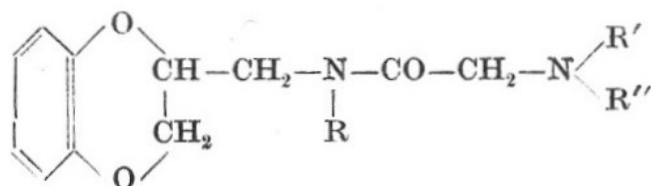
I composti della formula I sono stati ottenuti facendo reagire le β -cloropropionil-piperidine (o cloracetil-piperidina) o le corrispondenti morfoline o pirrolidine, sull'ammino-metil benzodiossano o il 2-metilamminometilbenzodiossano:



I composti rispondenti alla formula II si ottengono invece facendo reagire rispettivamente la piperidina, la morfolina o la pirrolidina sul cloracetil o il β -cloropropionil-benzodiossano



Accanto a questi composti sono stati anche descritti per la prima volta alcuni N-alchilderivati della N-(metil-benzodiossan)-glicinammide:



Le proprietà farmacologiche di questi prodotti fanno oggetto di una comunicazione di BOVET e GATTI (2).

Da queste risulta che le proprietà simpatolitiche già riscontrate nei derivati precedentemente descritti di questo gruppo ⁽¹⁾ si ritrovano anche nel (2-metil-1,4-benzodiossan- β -alaninammide) 1615 I.S. e nei derivati della N-piperidino, delle N-morfolino-(2-ammino-metil-1,4-benzodiossan)-propionammidi. Tra queste la N-morfolino-(2-amminometil-1,4-benzodiossan-propionammide, 1530 I.S., si distacca per la sua attività simpatolitica unita ad una bassa tossicità.

Nei derivati della N-piperidino e N-morfolino-(2-amminometil-1,4-benzodiossano)-acetammide compaiono invece spiccate azioni sul sistema nervoso centrale e cioè un'ebbrezza particolarmente visibile nel cane sveglio.

PARTE SPERIMENTALE

I) *N*-(2-metil-1,4-benzodiossano)- β -alaninammide (1615 I.S.).

Un decimo di grammol di β -cloro-propionammide vengono mescolati in un provettone con 2/10 di grammol di amminometil-1,4-benzodiossano e si pongono in stufa per 24 ore a 100°.

A reazione ultimata si sospende il prodotto in acqua, si alcalinizza con una soluzione al 25% di carbonato potassico, si estrae con cloroformio e dopo disidratazione con carbonato potassico anidro ed eliminazione del solvente si rettifica a bassa pressione.

II) *N*-(2-metil-1,4-benzodiossano)-*N'*-dietil-glicinammide (1509 I.S.).

Questo prodotto è stato preparato con il metodo generale già seguito nei precedenti lavori.

III) *N*-piperidino- β -(2-ammino-metil-1,4-benzodiossan)-propionammidi *N*-morfolino- β -(2-ammino-metil-1,4-benzodiossan)-propionammidi *N*-pirrolidino- β -(2-ammino-metil-1,4-benzodiossan)-propionammidi (1657 I.S.; 1663 I.S.; 1670 I.S.; 1530 I.S.; 1671 I.S.; 1662 I.S.; 1686 I.S.; 1661 I.S.).

Un decimo di grammol di β -cloro-propionammide della base eterociclica (piperidina, pirrolidina, morfolina) viene fatta reagire con l'ammino-metil-benzodiossano o con il metil-amminometil-benzodiossano secondo il metodo sopra riportato.

IV) *N*-piperidino-(2-ammino-metil-1,4-benzodiossan)-acetammidi
N-morfolino-(2-ammino-metil-1,4-benzodiossan)-acetammidi
 (1689 I.S.; 1687 I.S.; 1686 I.S.; 1688 I.S.).

Si opera come descritto al paragrafo III a partire dalle cloro-acetammidi sostituite.

V) *N*-β-cloro-propionil-*N*-(2-ammino-metil-1,4-benzodiossano) (1698 I.S.).

2/10 di grammol di base in 90 cm³ di idrato sodico all'8% raffreddati a -10° si trattano con 1,5/10 di grammol di cloruro di β-cloropropionile, versandolo a piccole porzioni. Si lascia quindi la miscela a temperatura ambiente per mezz'ora avendo cura che la reazione sia neutra, si estrae con cloroformio od etere.

La soluzione cloroformica si dibatte con acqua, con HCl diluito, con carbonato sodico al 2% di nuovo con acqua ed infine si disidrata con solfato sodico.

Per distillazione del solvente si ottiene un prodotto solido, bianco, cristallino.

Il prodotto ricristallizzato da benzolo-etere di petrolio fonde a 69-70° e ha dato all'analisi:

	trov. %	C 56,41	H 5,59	Cl 13,75
per C ₁₂ H ₁₄ O ₃ NCl	calc. %	56,36	5,52	13,87

VI) *N*-(2-ammino-metil-1,4-benzodiossan)-β-piperidino-propionammidi
N-(2-ammino-metil-1,4-benzodiossan)-β-morfolino-propionammidi
 (1697 I.S.; 1699 I.S.).

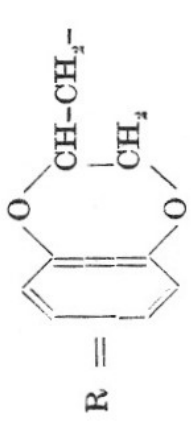
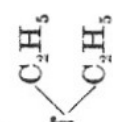
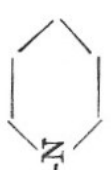
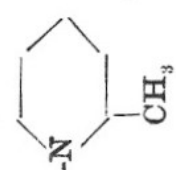
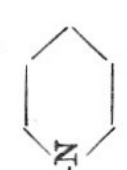
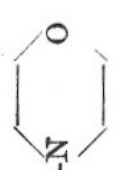
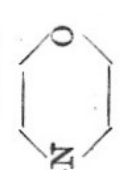
Si opera come descritto al paragrafo I partendo da *N*-β-cloropropionil-*N*-(2-ammino-metil-1,4-benzodiossano) e la piperidina o la morfolina.

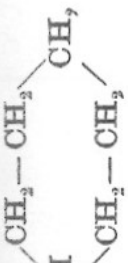
VII) *N*-cloro-acetil-*N*-(2-ammino-metil-1,4-benzodiossano).

Si opera come per il precedente impiegando il cloruro di cloro-acetile.

Il composto cristallizza dal benzolo in aghetti bianchi. P. f. 98-99° e ha dato all'analisi:

	trov. %	C 54,75	H 5,10
per C ₁₁ H ₁₂ O ₃ NCl	calc. %	54,66	5,01

Numero	R = 	p. eb.	Analisi N. %		$n_D^{25^\circ}$	Azione simpat. mg/kg cane. e. v.	Tossicità topico e. p. mg/kg	Osservazioni
			Cale.	Trov.				
1615	R-NH-CH ₂ -CH ₂ -CO-NH ₂	195-207/0,1	11,86	11,85	1,5562	0,5	350	
1509	R-NH-CH ₂ -CO-N  C ₂ H ₅	170-205/0,1	10,07	10,31	1,5310		250	p. f. 68-69°
1657	R-NH-CH ₂ -CH ₂ -CO-N 	180-190/0,08	9,20	9,36	—	0,5	200	
1663	R-NH-CH ₂ -CH ₂ -CO-N  CH ₃	200-206/0,2	8,80	9,09	1,5428		150	
1670	R-N-CH ₂ -CH ₂ -CO-N  CH ₃	180-186/0,2	8,80	9,08	1,5418		170	
1530	R-NH-CH ₂ -CH ₂ -CO-N  O	190-205/0,12	9,14	9,38	—	0,5	400	
1671	R-N-CH ₂ -CH ₂ -CO-N  CH ₃	190-197/0,12	8,74	8,80	1,5449		450	
1662	R-NH-CH ₂ -CH ₂ -CO-N 	188-193 0,2	9,65	9,89	1,5507	0,5	170	

1686	$R-N-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}_2}-\text{CO}-N$ 	175-194/0,2	9,20	9,50	1,5438	170	picrato p. f. 83°
1661	$R-NH-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-NH-\text{CH}$ 	205-212/0,16	8,80	9,05	—	225	p. f. 78°
1659	$R-NH-\text{CH}_2-\text{CO}-N$ 	190-195/0,08	9,65	9,84	—	270	grosco-pico
1687	$R-N-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}_2}-\text{CO}-N$ 	180-185/0,2	9,20	9,56	1,5435	270	
1656	$R-NH-\text{CH}_2-\text{CO}-N$ 	198-208/0,07	9,58	9,68	1,5571	450	
1638	$R-N-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}_2}-\text{CO}-N$ 	197-202/0,2	9,14	9,44	1,5462	450	
1697	$R-NH-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-N$ 	170-173/0,4	9,20	8,96	1,5547		
1699	$R-NH-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-N$ 	200-205/0,19	9,14	9,45	—	350	p. f. 77°
1404	$R-NH-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$	155-169/0,1	11,19	10,93	—		
1505	$R-NH-\text{CO}-\text{CH}_2-N$ 	160-162/0,1	10,07	10,15	1,5254	200	
1725	$R-NH-\text{CO}-\text{CH}_2-N$ 	—	9,58	9,29			p. f. 108°-109° crist. H ₂ O

VIII) *N*-metil-*N'*-(2-metil-1,4-benzodiossano)-glicinammide (1404 I.S.)
N-*N*-dietil-*N'*-(2-metil-1,4-benzodiossano)-glicinammide (1505 I.S.)
N-(2-ammino-metil-1,4-benzodiossano)-morfolino-acetammide
(1725 I.S.)

Si opera come descritto al paragrafo I partendo dal *N*-cloro-acetil-*N*-(2-ammino-metil-1,4-benzodiossano) e rispettivamente la monoetilammina, la dietilammina e la morfolina.

Desideriamo ringraziare il Sig. Luciano Seneca per l'aiuto prestatoci in questo lavoro.

Roma — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di chimica terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) MARINI-BETTÒLO G. B., LANDI-VITTORY R. e BOVET D. - Gazz. chim. ital. 83: 144 (1953).
 - (²) BOVET D. e GATTI G. L. - Arch. inter. Pharmac. (in corso di stampa).
 - (³) SWAIN A. P. e NAEGELE S. K. - J. Am. Chem. Soc., 56: 1091 (1934); ROSENBLATT W. H., HAYMOND T. H., BELLET S., KOELLE G. B.: Am. J. Med. Sc., 227: 179 (1954).
 - (⁴) CHIAVARELLI S. e MARINI-BETTÒLO G. B. - Gazz. chim. ital., 81: 98 (1951).
 - (⁵) LANDI-VITTORY R., MARINI-BETTÒLO G. B. e BOVET D. - Rend. Ist. Sup. Sanità, 15: 844 (1952); LANDI-VITTORY R. e MARINI-BETTÒLO G. B. - Gazz. chim. ital., 84: 908 (1954); LANDI-VITTORY R. - Gazz. chim. ital. 85: 1438, (1955).
 - (⁶) BOVET D. e SIMON A. - Arch. int. pharmac., 55: 45 (1937).
-