

46. Aldo CALÒ e Vera EVDOKIMOFF (*). — Nicotinamidi sostituite.

Riassunto. — E' stata preparata una serie di nicotinamidi sostituite con gruppi arilici ed alchilarilici, ed una corrispondente serie di derivati quaternari.

Si riportano dati sull'attività farmacologica degli iodoalchilati delle nicotinamidi, alcuni dei quali hanno dimostrato un antagonismo caratteristico di fronte agli effetti ipertensivi dell'adrenalina, che non era stato finora segnalato per tale classe di composti.

Résumé. — On a préparé une série de nicotinamides substituées par des groupes aryliques et alkylaryliques, et une série correspondante de dérivés quaternaires.

On rapporte des données sur l'activité pharmacologique des iodo-alkylates des nicotinamides, dont quelques-uns ont montré un antagonisme caractéristique, en regard des effets hypotensifs de l'adrénaline, qui jusqu'ici n'avait pas été signalé dans cette classe de composés.

Summary. — A series of nicotinamides substituted with arilic and alchilarilic groups, and a corresponding series of quaternary derivatives.

The report supplies the data concerning the pharmacological activity of iodoalchilates of nicotinamides. Some of them have shown a pronounced antagonism visavis hypertension effects of adrenaline, which hitherto had not been reported for this class of compounds.

Zusammenfassung. — Es wurde eine Reihe aryl- und alchilarylsubstituierte Nikotinamide, sowie die entsprechenden quaternären Derivate bereitet. Es werden Angaben über das pharmakologische Verhalten der Nikotinamidjodalchilate gemacht; einige dieser Verbindungen weisen ein kennzeichnendes gegensätzliches Verhalten der hypertensiven Wirkung des Adrenalins gegenüber auf, das bisher für diese Art Verbindungen nicht gemeldet worden war.

L'introduzione in terapia della dietilamide dell'acido nicotinic (1), le ricerche di Uhlmann (1924) su questo analettico (2), ed in seguito la scoperta delle proprietà vitaminiche PP dell'acido nicotinic e della sua

(*) Hanno collaborato in pari misura.

(1) CIBA, D.R.P. 351, 085; Chem. Zentr., IV, 46 (1922).

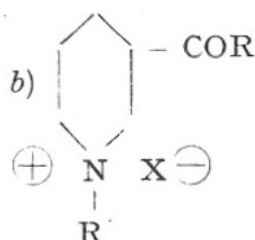
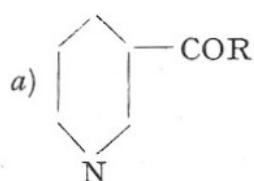
(2) Z. exp. Med., 43, 556 (1924).

amide (3), hanno dato origine ad una intensa attività di sintesi nella serie delle nicotinamidi.

A lato delle proprietà analettiche e vitaminiche, altre attività farmacologiche, e particolarmente l'azione vasodilatatrice o ipotensiva, hanno formato oggetto di ricerche sistematiche per lo più nella serie delle amidi sostituite con gruppi alifatici.

Scopo del presente lavoro è quello di estendere le ricerche farmacologiche ad una serie di nicotinamidi sostituite con gruppi arilici e alchilarilici, di cui solo pochi termini risultano descritti nella letteratura, e particolarmente alla corrispondente serie di derivati quaternari.

Le due formule generali a) e b) schematizzano rispettivamente le due serie, delle amidi e dei loro derivati quaternari:



Nella formula a), R è il radicale corrispondente alla ammina di partenza, nella formula b) R ha lo stesso significato, R' è un gruppo alchilico ed X è l'anione.

Nella tabella I sono riunite le nicotinamidi da noi preparate ed i relativi picrati, dei quali ci siamo serviti per analizzare e identificare le corrispondenti amidi, nei casi in cui queste non si sono ottenute in forma cristallina.

Dalla letteratura risultano già descritte le amidi I (4), IV (5) e V (6).

Per la preparazione delle amidi sono stati sperimentati tre metodi:

- 1) Condensazione dell'ammina con il cloruro di nicotinile, preparato da cloruro di tionile ed acido nicotinico, secondo (7);
- 2) Reazione dell'ammina con eteri dell'acido nicotinico;
- 3) Condensazione dell'ammina con acido nicotinico, in presenza di POCl_3 (8).

(3) ELVEHJEM e coll., J. Am. chem. Soc., 59, 1767 (1937).

(4) PICTET e SUSSDORFF, Arch. Sci. phys. nat. Gènevè [4], 5, 124; Chem. Zentr., I, 677 (1898).

(5) P. C. GUHA, e R. KRISHNA MALLER, Current Sci., 13, 206 (1944); Am. Chem. Abstracts, 39, 3118 (1945).

(6) J. Am. chem. Soc., 66, 540 (1944).

(7) H. MEYER e R. GRAF, Ber., 61, 2205 (1928).

(8) Fabrique de Produits de Chimie Organique de Laire, Brevetto francese n. 824042; Chem. Zentr., I, 3658 (1938).

I tre metodi conducono all'ottenimento di prodotti eguali, ma di essi si è prescelto il metodo 3) per facilità di esecuzione e per rendimento in amidi. Per i dettagli rimandiamo alla parte sperimentale.

Nella tabella II (composti da XXIII a XLVIII) sono riuniti i derivati quaternari delle nicotinamidi. Per le ricerche farmacologiche sono stati preparati tutti gli iodoalchilati, ma per vari termini della serie vengono invece descritti nella tabella i corrispondenti picrati o reineckati quaternari; essi furono preparati per l'identificazione e la microanalisi, quando gli iodoalchilati si presentavano in forma semisolida, non cristallizzabile.

I composti XXIII a XXVI sono gli iodoalchilati della nicotinamide non sostituita, che furono preparati per il confronto della loro attività farmacologica con gli altri termini della serie. Essi risultano già descritti nella letteratura, in epoca relativamente recente (9-10).

Le due serie di prodotti, amidi e derivati quaternari, sono stati oggetto di ricerche farmacologiche, che dobbiamo alla gentilezza del prof. D. Bovet, Capo del Laboratorio di Chimica Terapeutica di questo Istituto.

I risultati di queste ricerche si possono così riassumere: Nessuna delle amidi comprese nella tabella I ha presentato effetti analettici o proprietà comparabili con quelle dell'amide nicotinicica stessa o dei suoi derivati alifatici sostituiti nell'azoto.

Per contro, vari derivati quaternari compresi nella tabella II hanno manifestato un antagonismo caratteristico di fronte agli effetti ipertensivi dell'adrenalina, antagonismo che non era stato finora segnalato in tale serie di composti.

Tale proprietà, che è stata apprezzata in prove effettuate sulla pressione arteriosa del cane in narcosi cloralosica, è stata oggetto di ricerche sistematiche.

L'antagonismo che i derivati studiati manifestano di fronte all'adrenalina permette di ricollegarli, dal punto di vista farmacologico, al gruppo delle sostanze simpatolitiche (ergotamina, yohimbina, ecc.) da cui però differiscono per il carattere transitorio dell'effetto che producono, e per il fatto che essi sopprimono l'ipertensione adrenalinica senza provocare l'inversione caratteristica.

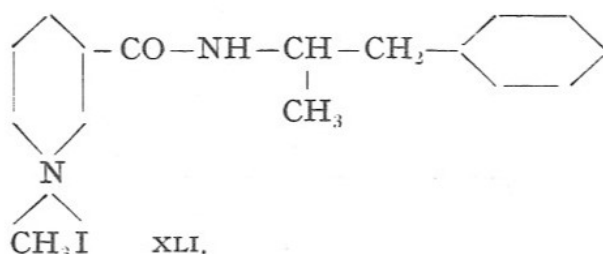
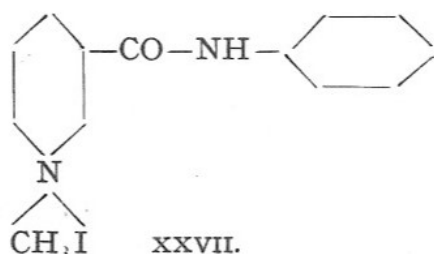
La struttura delle amidi studiate differisce tuttavia molto da quella dei simpatolitici tanto naturali che sintetici descritti finora, specialmente per la presenza di una funzione ammonica quaternaria.

Due sostanze, e precisamente lo iodometilato di N-fenilnicotinamide

(9) P. KARRER e O. WARBURG, *Biochem. Z.*, 285, 297 (1936).

(10) P. CARRER e F. J. STARE, *Helvetica chim. Acta*, 20, 418 (1937).

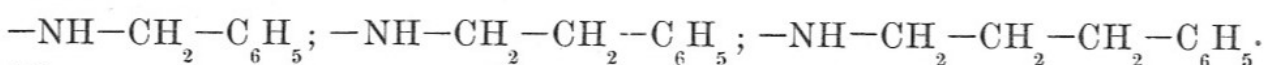
(xxvii) e lo iodometilato di N-β-fenilisopropilnicotinamide (xli), si sono rivelate particolarmente attive:



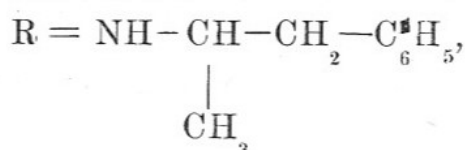
Si è constatato che per entrambe le sostanze, l'iniezione intravenosa di una dose di 10-20 mg/kg modifica l'ipertensione adrenalinica, che fortemente attenuata o anche soppressa nel minuto che segue l'iniezione, ritorna progressivamente al suo livello normale.

Nella stessa tabella II sono riassunti i risultati delle ricerche farmacologiche effettuate (si tenga presente quanto è ripetuto in margine alla tabella, cioè che ai picrati e reineckati corrispondono sempre, per le prove farmacologiche, i relativi iodoalchilati).

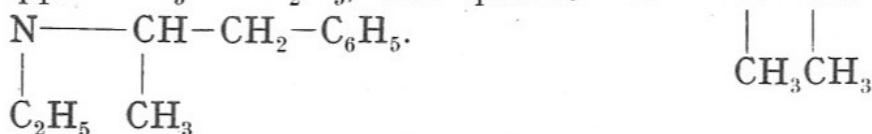
Dai risultati riportati si rileva che negli iodometilati l'antagonismo verso l'adrenalina è notevole nel termine in cui $R = NH-C_6H_5$, ma diminuisce con l'apparire e con l'allungarsi della catena alifatica, quando R diviene



Riappare nuovamente notevole nel termine in cui



nel quale la catena alifatica è ramificata. Ma sparisce del tutto quando anche nel secondo atomo di idrogeno del gruppo amidico è sostituito da un gruppo CH_3 o C_2H_5 , cioè quando $R = N-CH(CH_3)-CH_2-C_6H_5$, oppure



Anche l'introduzione di gruppi ossidrilici o ossimetilici nell'arile elimina tale azione. Infine, l'attività tende pure a diminuire o a sparire del tutto quando dagli iodometilati si passa agli iodoetilati o ad altri termini superiori.

PARTE SPERIMENTALE

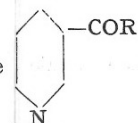
Nicotinamidi (form. I, II, IV, V, VII, IX, XI, XIII, XV, XVII, XIX, XXII).

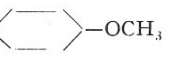
Come si è detto, quale metodo generale di preparazione delle nicotinamidi si è prescelto, per facilità di esecuzione e per rendimenti, quello di far reagire le ammine con l'acido nicotinico, in presenza di $POCl_3$ (8).

TABELLA I.

NICOTINAMIDI

Formula generale

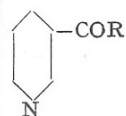


N. d'ordine	R =	Nome	Formula bruta		P. F.	P. E.	Analisi		Osservazioni
			Base	Picrato			N. calc.	N. trov.	
I	NH— 	N-fenilnicotinamide	$C_{12}H_{10}ON_2$	—	132°	—	14,14	14,15	Nota (4) Scagliette leggere, bianche, lucenti (dall'acqua).
II	NH— 	N-o-metossifenilnicotinamide	$C_{15}H_{12}O_2N_2$		—	204°/4mm			Liquido molto denso, giallo chiaro, che non si è cristallizzato.
III	»	Picrato di II		$C_{19}H_{15}O_9N_5$	204°		15,31	15,21	Aghetti leggeri, di color giallo chiaro (dall'alcool).
IV	NH—  —OCH ₃	N.p-metossifenilnicotinamide	$C_{15}H_{12}O_2N_2$	—	144°	—	12,28	12,21	Nota (5) Scagliette bianche, lucenti (dall'acqua).
V	NH—CH ₂ — 	N-benzilnicotinamide	$C_{15}H_{12}ON_2$		82°	205°/4mm	13,20	13,07	Nota (6) Liquido molto denso, giallo-chiaro; col tempo cristallizza in aghi bianchi.
VI	»	Picrato di V		$C_{19}H_{15}O_8N_5$	177°		15,87	15,84	Aghetti gialli (dall'alcool).
VII	NH—CH ₂) ₂ — 	N-β-feniletilnicotinamide	$C_{14}H_{11}ON_2$		80°	—	12,39	12,03	Lunghi aghi bianchi, lucenti (dall'acqua).
VIII	»	Picrato di VII		$C_{20}H_{17}O_8N_5$	156°		15,38	15,24	Lunghi aghi di color giallo intenso (dall'alcool).
IX	NH—(CH ₂) ₃ — 	N-γ-fenilpropilnicotinamide	$C_{15}H_{16}ON_2$		—	221°/4mm			Liquido denso, giallo-chiaro, che non cristallizza.
X	»	Picrato di IX		$C_{21}H_{19}O_8N_5$	120°		14,99	14,79	Aghetti gialli (dall'alcool).
XI	NH—CH—CH ₂ —  CH ₃	N-β-fenilisopropilnicotinamide	$C_{15}H_{16}ON_2$		89-90°	205°/4mm	11,70	11,66	Liquido molto denso, giallo-chiaro; col tempo cristallizza in aghetti bianchi, riuniti in belle rosette. Aghi bianchi, leggeri, lucenti (dall'acqua).
XII	»	Picrato di XI		$C_{21}H_{19}O_8N_5$	176°		14,92	14,82	Cristallini giallo-chiaro (dall'alcool).

Segue: TABELLA I.

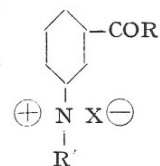
NICOTI NAMIDI

Formula generale



N. d'ordine	R =	Nome	Formula bruta		P. F.	P. E.	Analisi		Osservazioni
			Base	Picrato			N calc.	N trov.	
XIII	$NH-CH-CH_2-\text{C}_6H_4-OCH_3$ CH ₃	N-p-metossi-β-feniliso- propilnicotinamide	$C_{16}H_{18}O_2N_2$		—	207°/4mm			Liquido molto denso, giallo chiaro; col tempo solidifi- ca assumendo forma cri- stallina.
XIV	»	Picrato di XIII		$C_{22}H_{21}O_9N_5$	136°		14,00	14,12	Cristalli giall. (dall'alcool).
XV	$N-CH-CH_2-\text{C}_6H_5$ CH ₃ CH ₃	N-β-fenilisopropil-N-me- tilnicotinamide	$C_{16}H_{18}ON_2$		—	203°/5mm			Liquido molto denso, giallo chiaro, che non cristallizza.
XVI	»	Picrato di XV		$C_{22}H_{21}O_8N_5$	181°		14,49	14,59	Cristalli giall. (dall'alcool).
XVII	$N-CH-CH_2-\text{C}_6H_4-OCH_3$ CH ₃ CH ₃	N-p-metossi-β-fenilisopro- pil-N-metilnicotinamide	$C_{17}H_{20}O_2N_2$		—	224°/3mm			Liquido molto denso, giallo chiaro, che non cristallizza.
XVIII	»	Picrato di XVII		$C_{23}H_{23}O_9N_2$	139°		14,02	14,23	Cristalli giall. (dall'alcool).
XIX	$N-CH-CH_2-\text{C}_6H_4-OH$ CH ₃ CH ₃	N-p-ossi-β-fenilisopropil- N-metilnicotinamide	$C_{16}H_{18}O_2N_2$		—	240°/6mm			Liquido molto denso, giallo chiaro, che diventa solido vetroso.
XX	»	Picrato di XIX		$C_{22}H_{21}O_9N_5$	106-107°		14,00	14,23	Cristalli gialli. Cristallizza con difficoltà (dall'alcool).
XXI	$N-CH-CH_2-\text{C}_6H_5$ C ₂ H ₅ CH ₃	N-β-fenilisopropil-N- etilnicotinamide	$C_{17}H_{20}ON_2$		—	185°/4mm			Liquido molto denso, giallo chiaro, che non cristallizza.
XXII	»	Picrato di XXI		$C_{23}H_{23}O_8N_5$	208°		14,08	14,18	Cristalli giall. (dall'alcool).

Formula generale



N. d'ordine	R =	R' =	X =	NOME
XXIII	NH ₂	CH ₃	I	Iodometilato di nicotinamide
XXIV	»	C ₂ H ₅	I	Iodoetilato di nicotinamide
XXV	»	C ₃ H ₇	I	Iodopropilato di nicotinamide
XXVI	»	C ₄ H ₉	I	Iodobutilato di nicotinamide
XXVII	NH- 	CH ₃	I	Iodometilato di N-fenilnicotinamide
XXVIII	»	C ₂ H ₅	I	Iodoetilato di N-fenilnicotinamide
XXIX	»	C ₃ H ₇	I	Iodopropilato di N-fenilnicotinamide
XXX	»	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅ (NO ₂) ₃ O ⁻	Pierato di N'-drossibutilato di N-fenilnicotinamide
XXXI	NH- 	CH ₃	I	Iodometilato di N-o-metossifenilnicotinamide

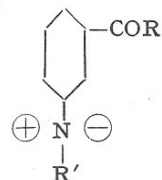
(*) Ai pierati e reineckati corrispondono, per le prove farmacologiche, i relativi ioduri quaternari, i quali non essendo cristallizzati, non vengono descritti.

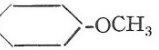
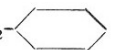
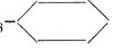
(**) Pressione carotidea del cane, in narcosi cloralosica; effetto dell'iniezione endovenosa di una dose di 10 mg/Kg.

Formula bruta	P. F.	Analisi		Osservazioni	Proprietà farmacologiche (*)	
		N calc.	N trov.		Effetto sulla tensione (**)	Antagonismo verso l'adrenalina (***)
C ₇ H ₉ ON ₂ I	203°	10,60	10,72	Nota (9) Aghetti lucenti, di color giallo chiaro (dall'alcool)	O	O
C ₈ H ₁₁ ON ₂ I	198°	10,07	10,20	Nota (10) Aghetti lucenti bianchi (dall'alcool)	O	O
C ₉ H ₁₃ ON ₂ I	183°	8,58	9,70	Nota (10) Aghetti lucenti di color giallo chiaro (dall'alcool)		
C ₁₀ H ₁₅ ON ₂ I	168°	9,15	9,19	Nota (10) Scagliette lucenti giallo-grigastre (dall'alcool)		
C ₁₃ H ₁₃ ON ₂ I	182°	8,23	8,24	Scagliette lucenti, di color giallo chiaro (dall'alcool)	leggera ipotensione	+ (10)
C ₁₄ H ₁₅ ON ₂ I	205°	7,91	7,95	Scagliette bianche, lucenti (dall'alcool)	ipotensione	O
C ₁₅ H ₁₇ ON ₂ I	260°	7,61	7,63	Aghetti lucenti, di color giallo (dall'alcool)		
C ₂₂ H ₂₁ O ₈ N ₃	124°-125°	14,61	14,47	Aghetti gialli (dall'acqua)		
C ₁₄ H ₁₅ O ₂ N ₂ I	213°-214°	7,57	7,23	Aghetti di color giallo chiaro (dall'alcool)	O	O

(***) Il segno + corrisponde alla soppressione degli effetti ipertensivi provocati nel cane dall'iniezione di una piccola dose di adrenalina (2-3 mg.Kg.). Il segno ± corrisponde alla diminuzione degli stessi effetti, senza soppressione completa. I numeri fra parentesi corrispondono alla dose del prodotto in mg per Kg. Il segno O indica nessun effetto.

Formula generale



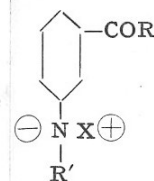
N. d'ordine	R =	R' =	X =	Nome	Formula bruta	P. F.	Analisi		Osservazioni	Proprietà farmacologiche (*)	
							N calc.	N trov.		Effetto sulla tensione (**)	Antagonismo verso l'adrena- lina (***)
XXXII	NH-  -OCH ₃	CH ₃	I	Iodometilato di N-p-metossifenilnicotinamide	C ₁₄ H ₁₅ O ₂ N ₂ I	187°-188°	7,57	7,82	Aghetti gialli (dall'alcool)	leggera ipotensione	O
XXXIII	NH-CH ₂ - 	CH ₃	C ₆ H ₂ (NO ₂) ₃ O ⁻	Picrato di N'-idrossimetilato di N-benzilnicotinamide	C ₂₀ H ₁₇ O ₈ N ₅	137°	14,86	14,84	Aghetti gialli (dall'acqua)	ipotensione	± (20)
XXXIV	»	C ₂ H ₅	C ₆ H ₂ (NO ₂) ₃ O ⁻	Picrato di N'-idrossietilato di N-benzilnicotinamide	C ₂₁ H ₁₉ O ₈ N ₅	134°	14,43	14,42	Aghetti gialli (dall'acqua)	ipotensione	± (20)
XXXV	»	C ₃ H ₇	C ₆ H ₂ (NO ₂) ₃ O ⁻	Picrato di N'-idrossipropilato di N-benzilnicotinamide	C ₂₂ H ₂₁ O ₈ N ₅	140°	14,59	14,72	Aghetti gialli (dall'acqua)	leggera ipotensione	O
XXXVI	»	C ₄ H ₉	C ₆ H ₂ (NO ₂) ₃ O ⁻	Picrato di N'-idrossibutilato di N-benzilnicotinamide	C ₂₃ H ₂₃ O ₈ N ₅	175°	14,08	14,15	Aghetti gialli (dall'acqua)		
XXXVII	NH-(CH ₂) ₂ - 	CH ₃	I	Iodometilato di N-β-feniletilnicotinamide	C ₁₅ H ₁₇ ON ₂ I	135°	7,60	7,66	Aghetti lucenti, di color giallo chiaro (dall'alcool)	leggera ipotensione	± (20)
XXXVIII	»	C ₂ H ₅	C ₆ H ₂ (NO ₂) ₃ O ⁻	Picrato di N'-idrossietilato di N-β-feniletilnicotinamide	C ₂₂ H ₂₁ O ₈ N ₅	160°	14,49	14,68	Aghetti lucenti, di color giallo chiaro (dall'acqua)	leggera ipotensione	O
XXXIX	»	C ₃ H ₇	C ₆ H ₂ (NO ₂) ₃ O ⁻	Picrato di N'-idrossipropilato di N-β-feniletilnicotinamide	C ₂₃ H ₂₃ O ₈ N ₅	124°	14,08	14,41	Aghetti di color giallo intenso (dall'acqua)		
XL	NH-(CH ₂) ₃ - 	CH ₃	I	Iodometilato di N-γ-fenilpropilnicotinamide	C ₁₆ H ₁₉ ON ₂ I	123°	7,34	7,41	Grandi cristalli trasparenti giallini, che si separano dopo lungo tempo dalla soluzione acquosa. Il prodotto di reazione è semisolido.	O	O

(*) (**) (***) vedi pag. 612-613.

Segue: TABELLA II.

DERIVATI QUATERNARI DELLE NICOTINAMIDI

Formula generale



N. d'ordine	R =	R' =	X =	Nome	Formula bruta	P. F.	Analisi		Osservazioni	Proprietà farmacologiche (*)	
							N calc.	N trov.		Effetto sulla tensione (**)	Antagonismo verso l'adrena- lina (**)
XLI		CH ₃	I	Iodometilato di N-β-fenilpropilnicotinamide	C ₁₆ H ₁₉ ON ₂ I	158°	7,32	7,45	Aghetti lucenti, di color giallo-oro (dall'alcool)	ipotensione	+ (10)
XLII	»	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ (NO ₂) ₃ O [—]	Picrato di N'-idrossipropilato di N-β-fenilpropilnicotinamide	C ₂₃ H ₂₃ O ₈ N ₅	161°	14,08	13,91	Aghetti di color giallo-oro (dall'acqua)	leggera ipotensione	± (20)
XLIII	»	C ₃ H ₇	[Cr(NH ₃) ₂ (SCN) ₄] [—]	Reineckato di N'-idrossipropilato di N-β-fenilpropilnicotinamide	C ₂₂ H ₂₉ ON ₈ S ₄ Cr	dec. 140 - 141°	—	—	Leggere scagliette di color rosa		
XLIV		CH ₃	[Cr(NH ₃) ₂ (SCN) ₄] [—]	Reineckato di N'-idrossimetilato di N-p-metossifenilpropilnicotinamide	C ₂₁ H ₂₇ O ₂ N ₈ S ₄ Cr	dec. 161° - 162°	—	—	Leggere scagliette di color rosa pallido	ipotensione	O
XLV		CH ₃	I	Iodometilato di N-β-fenilpropil-N-metilnicotinamide	C ₁₇ H ₂₁ ON ₂ I	153°	7,07	7,00	Aghetti di color giallo molto chiaro (da alcool-etero)	O	O
XLVI		CH ₃	[Cr(NH ₃) ₂ (SCN) ₄] [—]	Reineckato di N'-idrossimetilato di N-p-metossifenilpropilmetilnicotinamide	C ₂₂ H ₂₉ O ₂ N ₈ S ₄ Cr	dec. 170 - 172°	—	—	Leggere scagliette di color viola	O	O
XLVII		CH ₃	[Cr(NH ₃) ₂ (SCN) ₄] [—]	Reineckato di N'-idrossimetilato di N-p-ossifenilpropilmetilnicotinamide	C ₂₁ H ₂₇ O ₂ N ₈ S ₄ Cr	—	—	—	Leggere scagliette di color rosa		
XLVIII		CH ₃	I	Iodometilato di N-β-fenilpropil-N-etilnicotinamide	C ₁₈ H ₂₃ ON ₂ I	200°	6,82	6,84	Aghetti di color avorio (dall'alcool)	O	O

(*) (**) (***) vedi pag. 612-613.

Quantità equimolecolari di ammina e di acido nicotinico si pongono a reagire in palloncino, munito di refrigerante a ricadere e di imbuto a rubinetto, su bagno d'olio. Dall'imbuto a rubinetto si aggiunge, a poco per volta, l'ossicloruro di fosforo (1-1,5 mol.). Si eleva gradatamente la temperatura del bagno fino a 130° circa, mantenendola a tale livello per circa 8 ore. Dopo raffreddamento, la massa densa ottenuta, di colore che va dal giallo scuro fino al bruno rossiccio, viene lasciata in riposo fino al giorno seguente. Viene quindi sciolta a freddo in poca acqua; la soluzione si alcalinizza con carbonato sodico al 40%, e si estrae con etere. Dopo distillazione dell'etere, la massa residua densa, vetrosa, di color bruno scuro, viene distillata nel vuoto (3-6 mm).

Alcune amidi, dopo la distillazione nel vuoto, hanno conservato, anche dopo lungo tempo, l'aspetto di masse molto dense o vetrose, e non si sono potute cristallizzare (II, IX XIII, XV, XVII, XIX). Le altre solidificano, assumendo talvolta direttamente forma cristallina; sono state cristallizzate dall'acqua.

In alcuni casi il procedimento generale ha subito delle modificazioni. La N- β -feniletilnicotinamide (VII) non è stata distillata nel vuoto, ma dopo eliminazione dell'etere, è stata cristallizzata direttamente dall'acqua. La N-fenilnicotinamide (I) e la N-p-metossifenilnicotinamide (IV), già note nella letteratura, hanno dato, per alcalinizzazione della soluzione del prodotto di reazione, un precipitato solido, insolubile nell'etere. Tale precipitato è stato raccolto per filtrazione, e cristallizzato direttamente dall'acqua.

Anche la N-benzilnicotinamide (V), già nota, si è dimostrata assai poco solubile in etere.

Picrati delle nicotinamidi (form. III, VI, VIII, X, XII, XIV, XVIII, XX, XXII).

I picrati delle nicotinamidi sono stati preparati aggiungendo alla soluzione alcoolica dell'amide una quantità equimolecolare di acido picrico, sciolto in alcool.

Per le nicotinamidi che non si sono ottenute cristalline, le microanalisi sono state condotte sui rispettivi picrati.

Derivati quaternari delle nicotinamidi (form. da XXIII a XLVIII).

Ioduri. — Per la preparazione degli iodoalchilati, le nicotinamidi si fanno reagire con un eccesso di ioduro alchilico per 8 ore circa a 100°, in tubo chiuso.

Sono stati anche preparati gli iodoalchilati della nicotinamide non sostituita, già noti.

Gli iodoalchilati che si presentavano solidi, sono stati cristallizzati dallo alcool (form. XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXXI, XXXII, XXXVII XL, XLI, XLV, XLVIII).

Gli altri iodoalchilati si presentavano dopo la reazione sotto forma di masse dense non cristalline. Di essi sono state preparate delle soluzioni acquose al 5%, che sono state impiegate per l'esame delle proprietà farmacologiche.

Picrati. — Per l'identificazione analitica dei derivati quaternari delle nicotinamidi, nei casi in cui gli iodoalchilati si erano ottenuti in forma semisolidi, non cristallizzabile, si sono preparati i picrati quaternari corrispondenti.

Alla soluzione acquosa al 5% dello iodoalchilderivato si è aggiunta direttamente la quantità equimolecolare corrispondente di acido picrico in soluzione acquosa. I picrati quaternari così ottenuti sono stati cristallizzati dall'acqua (form. xxx, xxxiii, xxxiv, xxxv, xxxvi, xxxviii, xxxix, xlii).

Reineckati. — Per alcuni derivati quaternari, nemmeno i picrati si sono ottenuti in forma cristallina. In tali casi, per l'identificazione del composto quaternario si è proceduto alla preparazione del reineckato corrispondente. Ad una soluzione acquosa (5%) degli iodoalchilati si è aggiunta una soluzione acquosa di sale di Reinecke, ottenendosi i sali relativi in scaglette in colore dal rosa al viola (form. xliii, xliv, xlvi, xlvii).

A M M I N E

Alcune delle ammine necessarie per le preparazioni delle nicotinamidi, furono da noi preparate seguendo un metodo suggeritoci dal prof. R. Fusco, per riduzione con lega Ni—Al da chetoni o aldeidi (11). Con tale metodo si ottennero la γ -fenilpropilammina, la p-metossi- β -fenilisopropilammina e la β -fenilisopropiletilammina.

Siamo vivamente grati al prof. Raffaello Fusco per l'interesse con cui ha seguito il nostro lavoro e per i suoi preziosi consigli. Ringraziamo la dott. Margherita Marzadro che ha eseguito le microanalisi.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Chimica.

(11) Questo metodo di preparazione delle ammine con la lega Ni-Al formerà oggetto di un lavoro in corso di pubblicazione di R. FUSCO e L. CANONICA.