38. G. B. MARINI-BETTÒLO, R. LANDI-VITTORY e Daniele BOVET. — **Glicinammidi e β-alaninammidi della serie del 2-metil-1,4-benzodiossano.**

Riassunto. — Sono stati preparati 17 derivati del 2-metil-1,4-benzodiossano contenenti le catene della glicinammide e della β-alaninammide, tra i quali i derivati della N-(2-metil-1-4-benzodiossano)-β-alaninammide hanno dimostrato spiccate proprietà simpatolitiche.

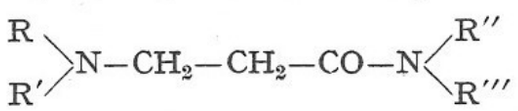
Tali risultati vengono discussi in relazione alle precedenti osservazioni sui derivati della 2-ammino-tetralina e del 2-amminometil-benzodiossano.

Résumé. — On a préparé 17 dérivés du 2-méthyl-1,4-benzodioxane contenant les chaîne de la glycinamide et de la β-alaninamide lesquels ont manifesté des propriétés sympatholytiques très marquées. Ces résultats sont commentés en se reportant aux observations précédentes sur les dérivés de la 2-amino-tétraline et du 2-amino-méthyl-benzodioxane.

Summary. — 17 derivatives of 2-methyl-1,4-benzodioxane were prepared containing the chains of glycinamide and of β-alaninamide, among which the derivatives of N-(2-methyl-1,4-benzodioxane)- alaninamide showed marked sympatholytic properties. These results are discussed in relation to the preceding observations on derivatives of 2-aminotetraline and 2-amino-benzodioxane.

Zusammenfassung. — Hergestellt wurden 17 Derivate des 2-Methyl-1,4-Benzodioxan mit den Ketten der Glycinamide und β-Alaninamide, wobei die Derivate des N-(2-Methyl-1,4-Benzodioxan)-Alaninamid ausgesprochene sympatholytische Eigenschaften aufweisen. Diese Ergebnisse in Verbindung mit den früheren Beobachtungen bei Derivaten des 2-Aminotetralin und des 2-Aminomethylbenzodioxan diskutiert wurden.

In un recente studio sui derivati di sintesi sul modello della ergotammina, era stato messo in evidenza che l'azione simpatolitica dei prodotti di sintesi derivati dalla tetraidro-β-naftilammina era legata principalmente alla presenza di una catena della β-alaninammide (1):

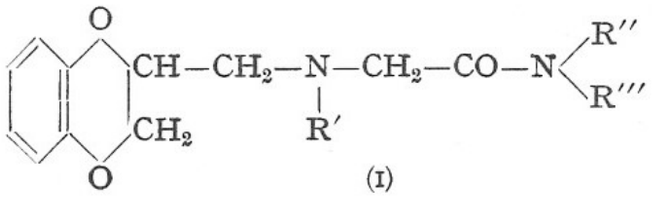


(1) MARINI-BETTÒLO, CHIAVARELLI e BOVET, questa Gazzetta, *80*, 282 (1950).

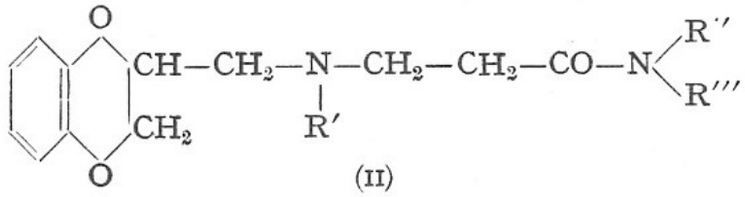
Infatti tra i numerosi composti sintetizzati a questo scopo si erano dimostrati più attivi il 916 I.S. (N-tetralil-N-metil-N'-etil-β-alaninammide) e l'897 I.S. [N-(2 tetralil)-N'-etil-β-alaminammide] che invertono l'azione della adrenalina nella pressione arteriosa del cane a 2 mg/Kg ([2]).

Le relazioni di isosteria che esistono tra gli anelli della tetralina e del benzodiossano ci hanno spinto ad intraprendere lo studio parallelo nella serie del 2-ammino-metil-1,4-benzodiossano, nella quale numerosi termini e tra questi il dietil-2-ammino-metil-1,4-benzodiossano e il piperidino-metil-1,4-benzodiossano presentano come è stato dimostrato da Fourneau, da de Lestrange e Maderni ed uno di noi, un'attività simpatolitica caratteristica ([3]).

Abbiamo pertanto preparato una serie di derivati del 2-metil-1,4-benzodiossano contenenti la catena della glicinammide o della β-alaninammide e precisamente le N-(2-metil-1,4-benzodiossano)-N'-alchil-glicinammidi (formula I) e le N-(2-metil-1,4-benzodiossano)-N'-alchil-β-alaninammidi (formula II).

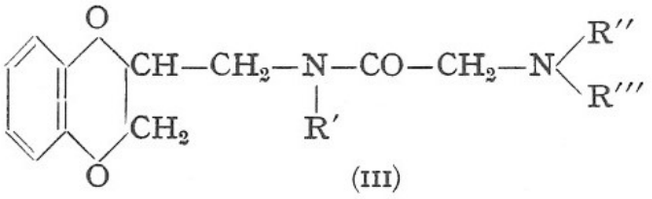


(I)



(II)

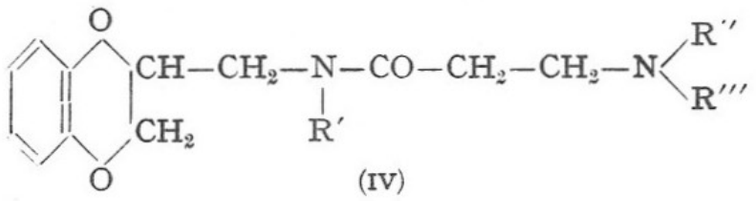
Ed inoltre sono state preparate le corrispondenti N'-(2-metil-1,4-benzodiossano)-N-alchil-glicinammidi (formula III) e le N'-(2-metil-1,4-benzodiossano)-N-alchil-β-alaninammidi (formula IV).



(III)

([2]) Bovet, Bovet-Nitti e Longo, Rend. Istituto Sup. Sanità, *15*, 925 (1952); Marini-Bettòlo, Landi-Vittory e Bovet, Rend. Istituto Sup. Sanità, *15*, 848 (1952).

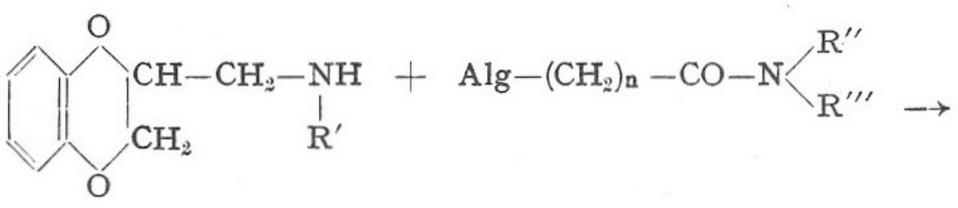
([3]) Fourneau, de Lestrange e Maderni, J. Pharm. Chem., [8], *18*, 185; *22*, 547 (1933); Fourneau e Bovet, Compt. rend. Soc. Biol., *13*, 388 (1933); Arch. Int. Pharm., *46*, 178 (1933); Maderini, Tesi Univ. Parigi (1934).

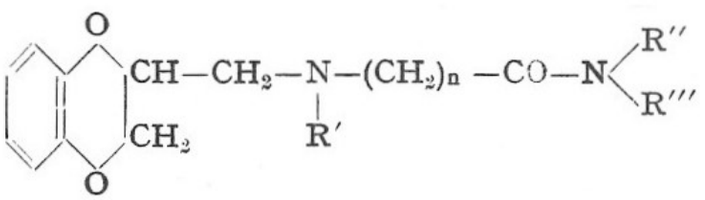


(IV)

In questa occasione si descrivono anche le preparazioni e le caratteristiche del 2-ammino-metil-1,4-benzodiossano, del 2-metil-ammino-metil-1,4-benzodiossano, del 2-etil-amminometil-1,4-benzodiossano e del 2-propil-amminometil-1,4-benzodiossano, necessari come prodotti intermedi, già riportati in un lavoro farmacologico ma senza riferimenti chimici (4). Inoltre viene qui descritto per la prima volta l'isopropil-amminometil-1,4-benzodiossano.

Le glicinammidi della formula I e le β-alaninammidi della formula II sono state ottenute facendo reagire sul 2-amminometil-1,4-benzodiossano, e i suoi alchil derivati, le N-alchil-alogeno-acetammidi e propionammidi rispettivamente, secondo la reazione generale:

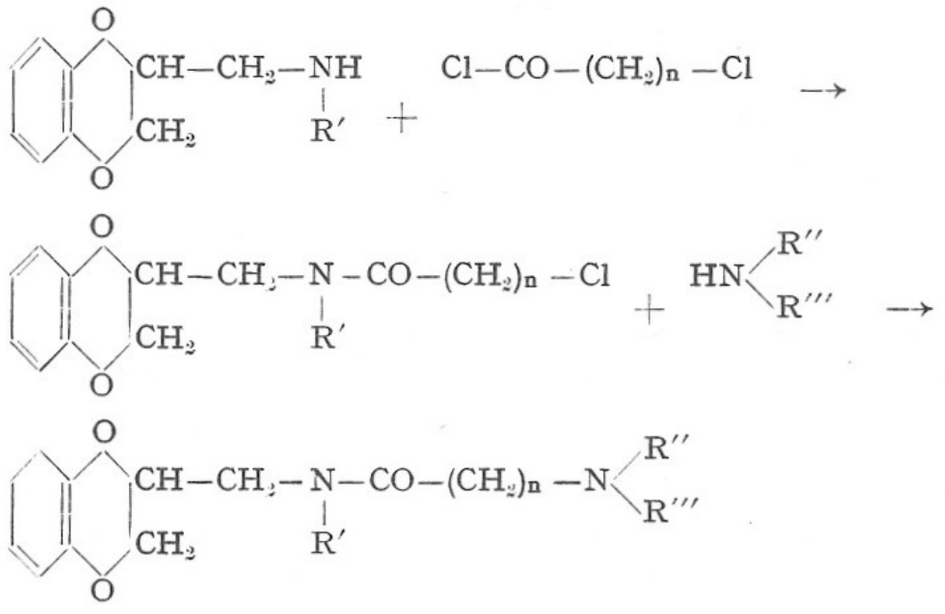




Le N'-(2-metil-1,4-benzodiossano)-N-alchil-glicinammidi (formula III) e le corrispondenti β-alaninammidi (formula IV) sono state invece ottenute facendo reagire sull'ammino-metil-1,4-benzodiossano il cloruro di β-cloropropionile o di cloroacetile. Si hanno in questo modo degli 2-N-alogeno-acil-ammino-metil-benzodiossani, generalmente olii viscosi non cristallizzabili, facilmente alterabili con il calore, che senza ulteriore purificazione vengono fatti reagire direttamente con le ammine:

---

(4) Bovet e Simon, Arch. Int. Pharm., 25, 15 (1937).



Riguardo alle proprietà farmacologiche si sono potuti confermare i dati precedentemente ottenuti nello studio della tetraidro-β-naftilammina sul significato della funzione amminica ed ammidica nella molecola dei derivati simpatolitici.

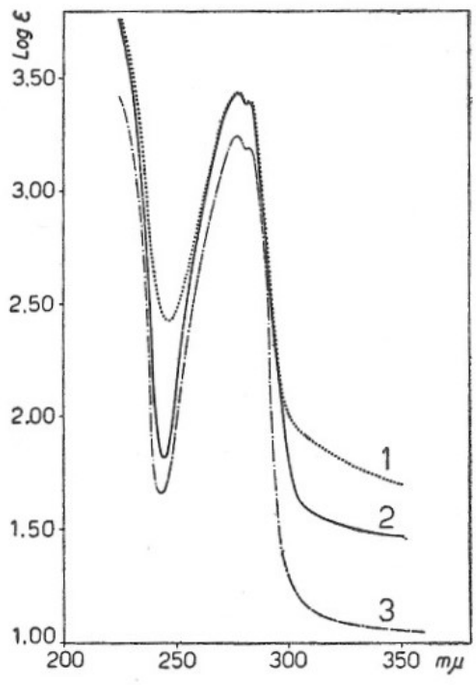


Fig. 1. - Spettri di assorbimento nell'U.V. di derivati del benzodiossano.
(1) N-metil-N (2-metil-1,4-benzodiossano) N' dietil-glicinammide (1097 IS).
(2) N-metil-(2-metil-1,4-benzodiossano)-N'-dietil-β-alaninammide (1096 IS).
(3) 2-metilamminometil-1,4-benzodiossano.

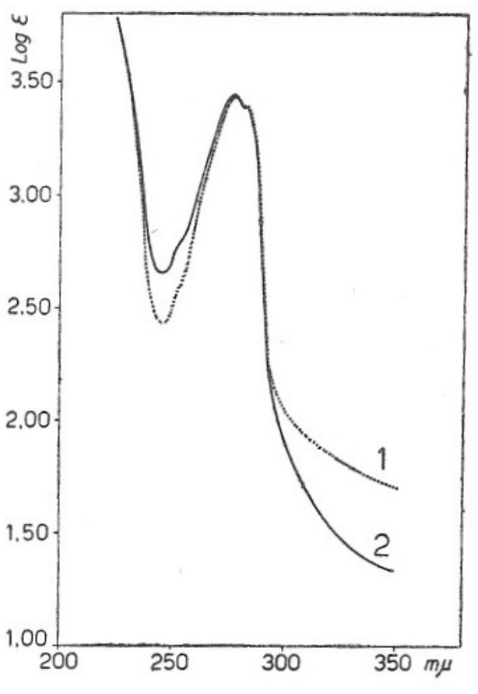


Fig. 2. - Spettri di assorbimento nell'U.V. di derivati del benzodiossano.

(1) N'-metil-N'(2-metil-1,4-benzodiossano)-N-dietil-glicinammide.

(2) N'-metil-N' (2-metil-1,4-benzo-diossano) N-dietil-β-alaniammide.

Particolarmente interessanti risultano infatti il 1205 I.S., il 1095 I.S., il 1075 I.S. e il 1097 I.S. che hanno dimostrato uno spiccato antagonismo verso l'ipertensione adrenalinica alle dosi di 0,5-2 mg/kg sul cane cloralosato, presentando un'attività uguale e superiore a quella degli alchilammino-metilbenzodiossani semplici: dietil-2-amminometil-1,4-benzodiossano (833 F), 2-piperidino-metil-1,4-benzodiossano (933 F).

PARTE SPERIMENTALE

I. - N-alchil-2-amminometil-1,4-benzodiossani

2-amminometil-1,4-benzodiossano.

a) Si fanno reagire in autoclave per 12 ore a 120° un grammol di 2-cloro-metil-1,4-benzodiossano e 3 grammol di ammoniaca al 12 %.

A reazione ultimata si filtra il prodotto ottenuto per separare il cloruro ammonico formatosi, si distilla quindi l'alcool e si riprende il residuo con benzolo. La soluzione benzenica si dibatte con acido cloridrico diluito e la soluzione acida si lava più volte con etere. Si alcalinizza poi la soluzione cloridrica con carbonato potassico al 25% e si estrae con etere. Evaporato il solvente si ottiene un residuo che si rettifica nel vuoto.

Il prodotto bolle a 127-137° a 4 mm, è un olio incolore fluorescente alla luce naturale e a quella di Wood che facilmente imbrunisce. $n_D^{23°}$ 1,5680. Il composto ha dato all'analisi:

trov. % : N 8,80;
per $C_9H_{11}O_2N$ calc. : 8,49.

Il prodotto forma facilmente sali cristallizzabili. Il picrato, cristallizzato dall'alcool fonde a 177° e all'analisi ha dato:

trov. % : N 14,46
per $C_{15}H_{14}O_9N_4$ calc. : 14,21.

b) in un provettone si mettono 50 cc di alcool etilico assoluto e raffreddando si aggiungono 200 g di ammoniaca liquida e 100 g di 2-clorometil-1,4-benzodiossano. Il provettone si dispone poi in autoclave e si riscalda quindi, a pressione ambiente iniziale, a 105-110° per 30 ore.

Il prodotto della reazione si tratta come sopra dopo avere eliminato l'alcool e l'ammoniaca in eccesso.

Rendimento 21 g di prodotto puro.

2-N-metil-amminometil-1,4-benzodiossano.

Si ottiene dal 2-clorometil-1,4-benzodiossano e metilammina secondo Maderni [v. (3)] facendo però avvenire la reazione in autoclave a pressione ambiente iniziale, per 12 ore a 130° Resa 60% del teorico.

Il prodotto è un olio incolore che bolle a 124° a 4 mm; è fluorescente alla luce di Wood. $n_D^{23°}$ 1,5390. Il composto ha dato all'analisi:

trov.% : N 8,01;
per $C_{10}H_{13}O_2N$ calc. : 7,82.

Con acido picrico dà un picrato, che cristallizzato dall'alcool fonde a 174°; il composto ha dato all'analisi:

trov.% : N 13,90;
per $C_{16}H_{16}O_9N_4$ calc. : 13,72.

Con acido picrolonico, dà un picrolonato, che cristallizzato dall'alcool fonde a 217°, e all'analisi ha dato:

trov.% : N 15,90;
per $C_{20}H_{21}O_7N_5$ calc. : 15,80.

2-N-etil-amminometil-1,4-benzodiossano.

Si prepara facendo reagire a pressione ordinaria iniziale in autoclave per 12 ore a 120° un grammol di etilammina in soluzione benzenica al 20%.

Si opera per il resto come per il 2-amminometil-1,4-benzodiossano.

Il prodotto è un olio incolore o appena giallo chiaro; puro bolle a 126-127° a 4 mm. è fortemente fluorescente alla luce di Wood. $n_D^{23°}$ 1,5310 Il composto ha dato all'analisi:

trov.% : N 7,41;
per $C_{11}H_{15}O_2N$ calc. : 7,25.

La base dà un picrato, che cristallizzato dall'alcool fonde a 134-135° ed all'analisi ha dato:

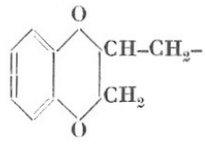
trov.% : N 13,36;
per $C_{17}H_{18}O_9N_4$ calc. : 13.27.

2-N-propil-amminometil-1,4-benzodiossano.

Si prepara in modo anologo ai precedenti facendo reagire in autoclave sul 2-clorometil-benzodiossano una soluzione di propilammina. Si opera per il resto come per i prodotti precedenti. Il composto è un olio giallo chiaro, che, puro, bolle a 130-134° a 2 mm $n_D^{20°}$: 1,5255. Il composto ha dato all'analisi:

trov.% : N 6,55;
per $C_{12}H_{17}O_2N$ calc. : 6,76.

Tabella I.

	Numero	R = 	p. eb.	Analisi						n_D	Azione simpat. cane (1) mg/kg e. v.	Tossicità topino e. p. mg/kg
				N % calc.	N % trov.	C % calc.	C % trov.	H % calc.	H % trov.			
1	1097 IS	R-N(CH$_3$)-CO-N(C$_2$H$_5$)$_2$	169-170/0,7 mm	9,58	9,85					1,5216 (22°)	> 20	
2	1205 IS	R-NH-CH$_2$-CH$_2$-CO-NH-CH$_3$	180-215/0,15	11,19	11,20	62,38	62,71	7,25	7,04	1,1520 (22°)	0,5	350
3	1100 IS	R-NH-CH$_2$-CH$_2$-CO-N(CH$_3$)$_2$	160-176/0,2 mm	10,61	10,82					1,5452 (19°)	0,5	300
4	1095 IS	R-NH-CH$_2$-CH$_2$-CO-NH-C$_2$H$_5$	203-227/0,4 mm	10,61	10,51						1–2	250
5	1145 IS	R-NH-CH$_2$-CH$_2$-CO-N(C$_2$H$_5$)$_2$	170-185/0,15	9,58	9,51					1,5345 (18°)	2	170
6	1143 IS	R-N(CH$_3$)-CH$_2$CH$_2$-CO-NH-CH$_3$	179-186/0,2	10,60	10,80					1,5436 (16°)	5	240
7	1098 IS	R-N(CH$_3$)-CH$_2$-CH$_2$-CO-N(CH$_3$)$_2$	167-169/0,2 mm	10,07	10,24					1,5327 (22°)	2	200
8	1075 IS	R-N(CH$_3$)-CH$_2$-CH$_2$-CO-NH-C$_2$H$_5$	183-195/0,2 mm	10,07	10,13					1,5290 (20°)	5	220
9	1096 IS	R-N(CH$_3$)-CH$_2$-CH$_2$-CO-N(C$_2$H$_5$)$_2$	167-169/0,2 mm	9,16	9,03	66,64	66,64	8,55	8,48	1,5235 (22°)	5	150
10	1102 IS	R-N(CH$_3$)-CH$_2$-CH$_2$-CO-NH-CH$_2$-CH$_2$-CH$_3$	181-182/0,2 mm	9,58	9,79	65,72	66,07	8,27	8,27	1,5276 (23°)	5	
11	1103 IS	R-N(CH$_3$)-CH$_2$-CH$_2$-CO-NH-CH(CH$_3$)$_2$	169-179/0,2	9,58	9,88					1,5273 (21°)	5	170
12	1144 IS	R-N(C$_2$H$_5$)-CH$_2$-CH$_2$-CO-NH-CH$_3$	169-177/0,15	10,07	9,97					1,5375 (17°)	2	150
13	1099 IS	R-N(C$_2$H$_5$)-CH$_2$-CH$_2$-CO-NH-C$_2$H$_5$	180-186/0,4 mm	9,58	9,96	65,72	65,41	8,27	7,98	1,5290 (21°)	2	220
14	1149 IS	R-N(C$_3$H$_7$)-CH$_2$-CH$_2$-CO-NH-CH$_3$	185-192/0,2 mm	9,58	9,52	65,72	65,77	8,28	8,11	1,5305 (22°)	5–10	200
15	1176 IS	R-N(iso-C$_3$H$_7$)-CH$_2$-CH$_2$-CO-NH-CH$_3$	170-190/0,1	9,58	9,87					1,5320 (22°)	5	220
16	1076 IS	R-N(CH$_3$)-CO-CH$_2$-N(C$_2$H$_5$)$_2$	153-163/0,2	9,58	9,59					1,5285 (20°)	> 20	
17	1088 IS	R-N(CH$_3$)-CO-CH$_2$-CH$_2$-N(C$_2$H$_5$)$_2$	178-182/0,4	9,14	9,00					1,5300 (19°)	> 20	

(1) Registrazione della pressione arteriosa, narcosi da cloralosio; inversione della ipertensione adrenalinica provocata da 0,001-0,005 mg/kg di adrenalina

2-N-isopropil-amminometil-benzodiossano (1177 I.S.).

Si prepara come il precedente impiegando invece di propilammina isopropilammina. Il composto è un olio giallo limpido, che, puro, bolle a 134-136° a 4 mm $n_D^{20°}$: 1,5233. All'analisi ha dato:

trov.% : N 6,92;
per $C_{12}H_{17}O_2N$ calc. : 6,76.

II. - Glicinammidi e β-alaninammidi derivate dal 2-metil-1,4-benzodiossano

N-metil-N-(2-metil-1,4-benzodiossano)-N'-dietil-glicinammide (formula I)
(1097 IS: $R'=CH_3$ $R''=R'''=C_2H_5$).

Un decimo di grammol di N-dietil-cloro-acetammide e 2/10 di grammol di 2-metilamminometil-1,4-benzodiossano vengono mescolati in un provettone e posti in stufa a 100° per 24 ore.

A reazione ultimata si sospende il prodotto in acqua, si alcalinizza con una soluzione al 25% di carbonato potassico anidro e si evapora il solvente. Il residuo si distilla a bassa pressione in modo da separare il prodotto che non ha reagito. Il composto è un olio ad elevato punto di ebollizione (cfr. tab. 1).

Dà difficilmente sali con acido picrico e picrolonico; è fluorescente alla luce ordinaria e a quella di Wood.

N-(2-metil-1,4-benzodiossano)-N'-alchil-β-alaninammidi (formula II)
(Composti 1205 I.S.; 1100 I.S.; 1095 I.S.; 1145 I.S.; 1143 I.S.; 1098 I.S.; 1076 I.S.; 1096 I.S.; 1102 I.S.; 1103 I.S.; 1144 I.S.; 1099 I.S.; 1149 I.S.; 1176 I.S.).

Si preparano in modo analogo ai precedenti, dall'ammino-metil-1,4-benzodiosano sostituito e l'N-alchil-alogeno-β-propionammide.

I composti sono olii incolori o leggermente gialli, fluorescenti alla luce di Wood. Non dànno picrati i picrolonati cristallizzati. Per le caratteristiche dei singoli prodotti si veda la tab. 1.

N'-metil-N'-(2-metil-1,4-benzodiossano)-N-dietil-glicinammide (formula III)
(1076 I.S.: $R'=CH_3$; $R''=R'''=C_2H_5$).

Si sciolgono in 50 cm^3 di idrato sodico all'8% 1/50 di grammol di 2-metil-ammino-metil-1,4-benzodiossano e si trattano con 1/50 di grammol di cloruro di acetile.

Terminata la reazione si estrae l'olio formatosi con cloroformio, si dibatte con acqua e si disidrata con solfato sodico. Allontanato il solvente si ottiene una sostanza oleosa che si altera se si cerca di purificare

per distillazione e che si fa reagire direttamente con un eccesso di ammina in tubo chiuso su b. m. In questo modo si forma il composto con una funzione amminica ed una ammidica. Il prodotto si riprende con acqua, si alcalinizza con idrato sodico al 20% e si estrae con cloroformio od etere. Si purifica per distillazione nel vuoto.

Il composto è un olio incolore, fluorescente alla luce di Wood; dà molto difficilmente sali cristallizzati con i reattivi delle ammine (cfr. tab. 1).

N'-metil-N'-(metil-1,4-benzodiossano)-N-alchil-β-alaninammidi (formula IV) (1088 I.S.: $R'=CH_3$; $R''=R'''=C_2H_5$).

Come nel caso precedente si prepara dal 2-metil-ammino-metil-1,4-benzodiossano e cloruro di β-cloro-propionile l'N-β-cloro-propionil-N-metil-(2-ammino-metil-1,4-benzodiossano).

Questo composto di consistenza cerosa non si isola allo stato puro ma viene fatto reagire direttamente con la dietilammina. Il prodotto è un olio incolore ad elevato punto di ebollizione.

Spettri di assorbimento nell'U.V.

Gli spettri di assorbimento nell'U.V. del metil-ammino-metil-benzodiossano, del 1096 I.S., 1097 I.S., 1076 I.S. e 1088 I.S., rappresentanti le quattro serie di composti qui preparati, sono stati effettuati in soluzione metanolica con lo spettrofotometro di Beckmann, mod. D.U., con lettura ogni 2 mμ e ogni 0,5 mμ intorno ai massimi. Nelle figure 1 e 2 sono riportate le curve di assorbimento nell'U.V. delle sostanze in esame.

E' interessante osservare che le cinque sostanze, che differiscono tra loro per la natura del radicale unito all'azoto del metil-benzodiossano, posseggono praticamente lo stesso spettro di assorbimento. Infatti le catene laterali, come era stato anche osservato nel caso dei derivati della tetraidro-β-naftilammina ([5]) non hanno influenza sullo spettro stesso.

Le caratteristiche dello spettro di queste sostanze, sono pertanto da attribuire al sistema del benzodiossano. Lo spettro dei derivati del benzodiossano, qui riportato per la prima volta, presenta notevoli somiglianze con quello dell'etere dimetilico della pirocatechina descritto da Wolf e Strasser ([6]).

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

([5]) Marini-Bettòlo, Frediani e Chiavarelli, Rend. Istituto Sup. Sanità, *15*, 850 1952.

([6]) Z. physikal. Chem., B, *21*, 389 (1933).