

**54. R. FUSCO, G. PALAZZO, S. CHIAVARELLI e D. BOVET. — Ricerche sui curari di sintesi. - Nota IV. - Mono- e diesteri alifatici da  $\omega$ -amminoacidi a doppia funzione ammonica quaternaria (\*).**

**Riassunto.** — Si preparano numerosi mono- e diesteri alifatici di  $\omega$ -amminoacidi a doppia funzione ammoniacale quaternaria e mista (terziaria-quaternaria) nessuno dei quali era stato prima d'ora descritto.

Si forniscono dati indicativi dell'attività curarica dei prodotti e si svolgono alcune considerazioni sulla relazione tra struttura chimica ed azione farmacodinamica.

Alcuni dei composti descritti trovano applicazione in anestesia chirurgica.

**Résumé.** — Les AA. décrivent une série de nouveaux mono- et diesters aliphatiques ayant deux fonctions ammonium quaternaires dans les positions  $\alpha$  et  $\omega$ , obtenus par estérification des  $\omega$ -aminoacides correspondants à fonction quaternaire avec des aminoalcools également à fonction quaternaire ou avec des  $\alpha$ - $\omega$ -dioxyparaffines, ainsi que deux monoesters à fonctions mixtes (quaternaire-tertiaire).

On rapporte des données numériques sur l'action curarique des produits en question, dont l'un, le bisiodométhylate du  $\beta$ -diméthylaminopropionate du glycol, montre une activité double de celle de la d-tubocurarine et trouve application en chirurgie comme adjuvant de l'anesthésie.

La discussion porte sur la relation entre structure chimique et action pharmacodynamique de ces divers produits.

**Summary.** — A number of new aliphatic mono- and diesters having two quaternary ammonium functions in  $\alpha$  and  $\omega$  positions are described, as obtained by esterification of  $\omega$ -aminoacids having a quaternary function either with aminoalcohols having also a quaternary function or with  $\alpha$ - $\omega$  dioxyparaffins. Further, two monoesters with mixed functions (quaternary-tertiary) are also described.

Indicative data are given on the curaric action of these products, one of which, the bisiodomethylate of glycol  $\beta$ -dimethylaminopropionate, has an activity twice as great as that of d-tubocurarine and is used as an anaesthetic in surgery.

Finally, some suggestions are made about the relationship between chemical structure and pharmacodynamic action of these compounds.

**Zusammenfassung.** — Es werden zahlreiche neue aliphatische Mono- und Diester mit zwei quaternären Ammoniumfunktionen in  $\alpha$  und  $\omega$  Stellung beschrieben, welche durch Veresterung der  $\omega$  Aminosäuren mit quaternärer Funktion, mit Aminoalkoholen ebenfalls mit quaternärer.

(\*) Gazz. chim. ital., 79, 836 (1949).

Funktion oder mit  $\alpha$ - $\omega$  Dioxyparaffinen erhalten werden. Es werden auch zwei Monoester mit gemischter Funktion (quaternärer und tertiärer) beschrieben.

Es werden Daten angegeben, die auf die curarisierende Wirkung der Verbindungen hinweisen; eine von diesen, das Bis-jodomethylat des  $\beta$ -Dimethylamminopropionats des Glykols, hat eine doppelt so starke Wirkung wie das d-Tubocurarin und findet in der chirurgischen Anästhesie Anwendung.

Einige Betrachtungen beziehensich auf das Verhältnis zwischen chemischer Struktur und pharmakodynamischer Wirkung der verschiedenen Verbindungen.

Le ricerche finora condotte <sup>(1)</sup> sulla sintesi di nuovi composti ad azione curarica, ci hanno portato a riconoscere l'elevata attività e purezza d'azione di alcuni esteri della serie:

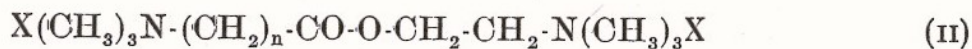


Tra questi particolarmente l'estere succinico della colina (form. I;  $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{X}=2$ ) mostra la stessa attività del più noto degli alcaloidi del curaro, la d-tubocurarina, pur possedendo una durata d'azione di gran lunga inferiore a quella del prodotto naturale, per la facile scissione enzimatica che esso subisce nell'organismo.

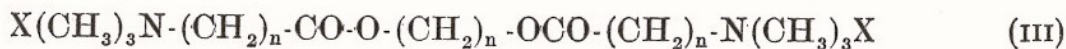
Ci si poteva chiedere quale effetto sulle proprietà farmacologiche potesse portare una diversa disposizione dei gruppi estere nella formula I o la presenza di uno solo di tali gruppi.

Per rispondere a tale quesito, abbiamo preparato una nuova serie di composti di cui ci occuperemo in questa nota che sono raccolti nell'acclusa tabella.

Questi si possono ascrivere a due tipi diversi: il primo comprende dei monoesteri formati dalla colina con una betaina alifatica, rappresentabili nella formula generale II:



Nel secondo tipo rientrano dei diesteri, formati da betaine alifatiche con  $\alpha$ - $\omega$ -diossiparaffine, e rispondenti alla formula generale III:



In questo gruppo si possono concettualmente far rientrare anche gli esteri dell'idrochinone (formule 16 e 17 della tabella), che abbiamo pre-

<sup>(1)</sup> R. FUSCO, G. PALAZZO, S. CHIAVARELLI e D. BOVET, Gazz. chim. ital., 78, 511 (1948); 79, 129 (1949); R. FUSCO, S. CHIAVARELLI, G. PALAZZO e D. BOVET, Gazz. chim. ital., 78, 951 (1948); [cfr. questi Rendiconti, 12, 51, 56 e 69 (1949)].

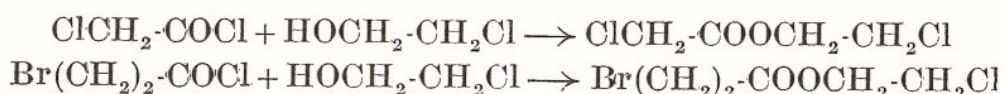
| Formula                                                                                                    | R =                                                                                | R' =                                                                | Numero d'ordine | Formula bruta                                                                 | p. f. | p. eb.        | Analisi        |           | Dati farmacologici # |      | Osservazioni |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------|----------------|-----------|----------------------|------|--------------|
|                                                                                                            |                                                                                    |                                                                     |                 |                                                                               |       |               | trovato %      | calcol. % | HD                   | DL   |              |
| $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{O}-\text{R} \\   \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{R} \end{array}$         | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br                                               |                                                                     | 1               | C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> Br <sub>2</sub>                 |       | 178°/9mm      | Br 48,8        | 48,14     |                      |      |              |
|                                                                                                            | COCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 |                                                                     | 2               | C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub>                 |       | 136°/2mm      | N 11,67        | 12,06     |                      |      |              |
|                                                                                                            | COCH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                   |                                                                     | 3               | C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub>                 |       | 150°/2-3mm    | N 9,91         | 9,71      |                      |      |              |
|                                                                                                            | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 |                                                                     | 4               | C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub>                 |       | 145°/3mm      | N 10,77        | 10,76     |                      |      |              |
|                                                                                                            | COCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> I                               |                                                                     | 5               | C <sub>12</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> I <sub>2</sub>  | 182°  |               | I 47,5         | 49,17     | —                    | 150  | non curar.   |
|                                                                                                            | COCH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> I                 |                                                                     | 6               | C <sub>18</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> I <sub>2</sub>  | 173°  |               | I 41,5         | 42,28     | —                    | 30   | non curar.   |
|                                                                                                            | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> I               |                                                                     | 7               | C <sub>14</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> I <sub>2</sub>  | 182°  |               | I 46,4         | 46,64     | 0,1                  | 0,12 |              |
| $\begin{array}{c} \text{O}-\text{R} \\   \\ (\text{CH}_2)_4 \\   \\ \text{O}-\text{R} \end{array}$         | COCH <sub>2</sub> Cl                                                               |                                                                     | 8               | C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>                 | 76·77 |               | Cl 29,17       | 29,17     |                      |      |              |
|                                                                                                            | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br                                               |                                                                     | 9               | C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> Br <sub>2</sub>                |       | 187°/2mm      | Br 42,7        | 44,39     |                      |      |              |
|                                                                                                            | COCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 |                                                                     | 10              | C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub>                 |       | 156°/4mm      | N 10,98        | 10,76     |                      |      |              |
|                                                                                                            | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 |                                                                     | 11              | C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub>                 |       | 160°/1-2mm    | N 9,72         | 9,71      |                      |      |              |
|                                                                                                            | COCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> I                               |                                                                     | 12              | C <sub>14</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> I <sub>2</sub>  | 200°  |               | I 46,24        | 46,64     | —                    | 30   | non curar.   |
|                                                                                                            | COCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> I |                                                                     | 13              | C <sub>16</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> I <sub>2</sub>  | 141°  |               | I 44,03        | 44,35     | —                    | 15   | non curar.   |
|                                                                                                            | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> I               |                                                                     | 14              | C <sub>16</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> I <sub>2</sub>  | 170°  |               | I 43,8         | 44,35     | 0,3                  | 0,3  |              |
| $\begin{array}{c} \text{O}-\text{R} \\   \\ \text{C}_6\text{H}_{10} \\   \\ \text{O}-\text{R} \end{array}$ | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br                                               |                                                                     | 15              | C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> Br <sub>2</sub>                | 119°  |               | Br 42,43       | 42,06     |                      |      |              |
|                                                                                                            | COCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> I                               |                                                                     | 16              | C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> I <sub>2</sub>  | 178°  |               | I 45,0         | 44,99     | —                    | —    |              |
|                                                                                                            | COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Br              |                                                                     | 17              | C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> | 146°  |               | N 5,60         | 5,62      | 10                   | 65   | non curar.   |
| R-CH <sub>2</sub> COO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> R                                                    | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                   |                                                                     | 18              | C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>                  |       | 63°/2mm       | N 16,16        | 16,07     |                      |      |              |
|                                                                                                            | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> I                                                 |                                                                     | 19              | C <sub>10</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> I <sub>2</sub>  | 229°  |               | I 54,5         | 55,4      | —                    | >200 | non curar.   |
|                                                                                                            | Br                                                                                 |                                                                     | 20              | C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> BrCl                             |       | 103°/5mm      | non analizzato |           |                      |      |              |
| R-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> R'                                   | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                   | Cl                                                                  | 21              | C <sub>9</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>                  |       | 85°/3mm       | N 15,03        | 14,89     |                      |      |              |
|                                                                                                            | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> I                                                 | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> I                                  | 22              | C <sub>11</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> I <sub>2</sub>  | 190°  |               | I 53,3         | 53,76     | —                    | 70   | non curar.   |
|                                                                                                            | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                   |                                                                     | 23              | C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N                              |       | 75°/78°/2·3mm | N 7,80         | 7,48      |                      |      |              |
| R-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -COO-R'                                                                  | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                       | 34              | C <sub>11</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> N                              | 65°   |               | N 4,11         | 4,25      | 5                    | 15   |              |
|                                                                                                            | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> I                                                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                       | 25              | C <sub>12</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>                 | 207°  | 110°/2mm      | N 1,88         | 11,65     |                      |      |              |
|                                                                                                            | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>    | 26              | C <sub>14</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> I <sub>2</sub>  | 159°  |               | I 48,3         | 49,36     | 0,2                  | 0,5  |              |
|                                                                                                            | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> I                                                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> I  | 27              | C <sub>13</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> I <sub>2</sub>  | 210°  |               | N 5,63         | 5,61      | 7                    | 10   |              |
|                                                                                                            | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> I                                                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> HI |                 |                                                                               |       |               | I 50,7         | 50,74     | 4                    | 6    |              |
|                                                                                                            | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> HI                                                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> I  |                 |                                                                               |       |               | N 5,55         | 5,61      |                      |      |              |

(\*) Esperienze sul coniglio via endovenosa; Valori espressi in mg/kg; HD=dosi « head drop »; secondo Holaday; DL=dosi letali.

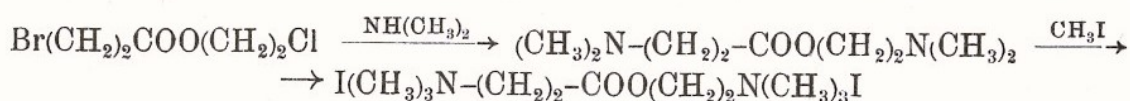
parati per poterli confrontare con gli esteri aromatici della colina precedentemente studiati.

Per la preparazione dei vari composti abbiamo seguito diversi procedimenti che ora descriveremo brevemente.

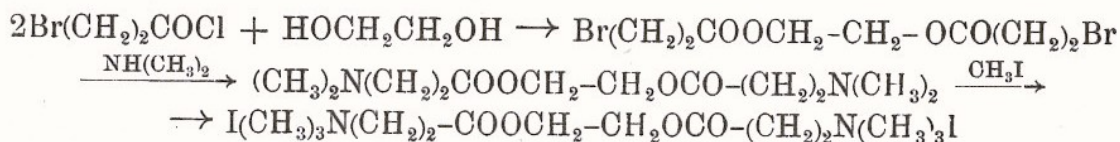
I monoesteri derivati dagli acidi amminoacetico e  $\beta$ -amminopropionico, sono stati ottenuti in modo piuttosto semplice preparando dapprima il cloroacetato (e rispettivamente il  $\beta$ -bromopropionato) di  $\beta$ -cloroetile:



In questi alogenoesteri, per azione della dimetilammina benzenica si sostituirono le funzioni alogeniche con due gruppi dimetilamminici e infine con  $\text{CH}_3\text{I}$  si ebbero i corrispondenti composti diammonici. Ad es.:

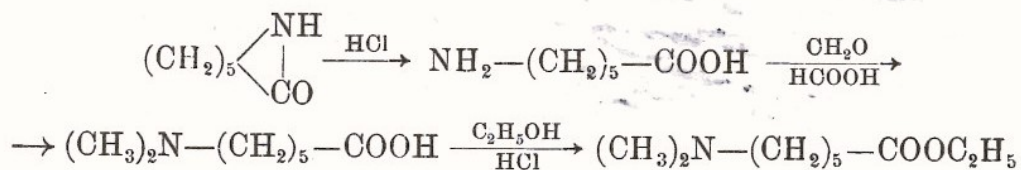


Con un processo perfettamente analogo sono pure stati ottenuti i diesteri derivanti dagli stessi amminoacidi con l'etilenglicol, l'1,4 butilenglicol e l'idrochinone. Dal cloruro di cloroacetile (e rispettivamente cloruro di  $\beta$ -bromopropionile) e il composto biossidrilato sono stati infatti preparati i vari alogenoesteri, da questi con dimetilammina i corrispondenti dimetilamminoesteri e infine con  $\text{CH}_3\text{I}$  gli ioduri biquaternari. Ad es.:

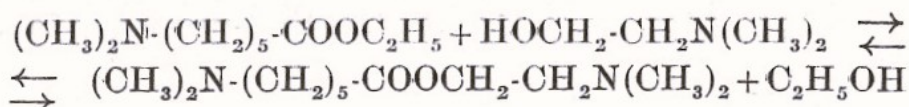


Un commento più esteso merita la preparazione dei monoesteri derivanti dall'acido  $\epsilon$ -ammino capronico (form. 23-28 della tabella). In questo caso ci è sembrato più conveniente partire dall'amminoacido stesso, facilmente ottenibile sotto forma del suo lattame, come è ben noto, per trasposizione di Beckman della cicloesanonossima.

Applicando il metodo della metilazione con formaldeide e acido formico all'acido  $\epsilon$ -ammino capronico è stato ottenuto l'acido  $\epsilon$ -dimetilamminocapronico, che, senza isolamento, è stato convertito nel suo estere etilico:



Sottoposto a transesterificazione con dimetilamminoetanolo, in presenza di poco sodio questo ha dato l' $\epsilon$ -dimetilamminocaproato di  $\beta$ -dimetilamminoetile:



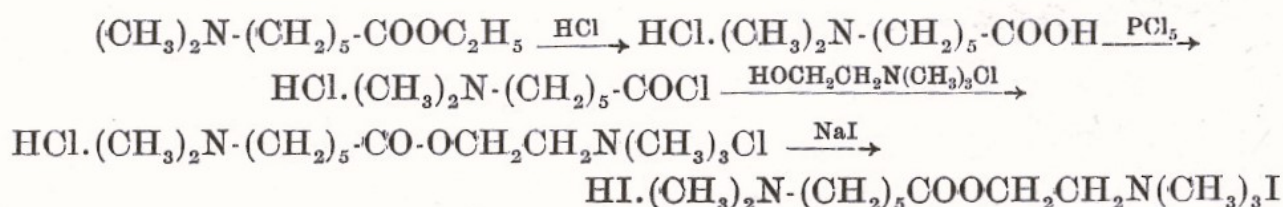
di cui con ioduro di metile si è facilmente ottenuto lo ioduro biquaternario corrispondente.

Derivati dell'acido  $\epsilon$ -amminocaproico sono pure gli esteri 27 e 28 che si distinguono da tutti gli altri per la contemporanea presenza nella loro molecola della funzione quaternaria ed amminica terziaria.

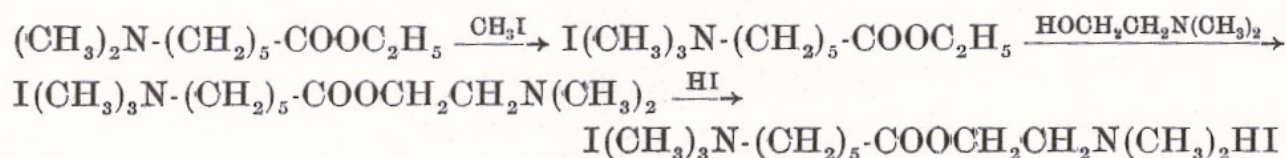
Sostanze aventi questa caratteristica non sembra siano state preparate prima d'ora nella serie alifatica mentre la serie eterociclica vi annovera i monoalogenoalchilati di nicotina e a quanto risulta dalle ricerche di Wieland e Karrer <sup>(2)</sup> anche le tossiferine, gli alcaloidi più tossici del curaro di Calebasso.

La preparazione di queste due sostanze ha offerto qualche difficoltà che alla fine però potè essere superata.

Siamo partiti in entrambi i casi dall' $\epsilon$ -dimetilammino-caproato di etile di cui abbiamo già indicato la preparazione: da questo per idrolisi con HCl e successiva reazione con  $\text{PCl}_5$  si è ottenuto il cloruro acido cloridrato, che senza isolamento è stato posto a reazione con cloruro di colina. Alla fine per doppio scambio con NaI è stato ottenuto lo ioduro iodidrato.



Per la sintesi del prodotto 27 l' $\epsilon$ -dimetilamminocaproato di etile è stato dapprima trasformato nel corrispondente iodometilato che per transesterificazione con dimetilamminoetanolo e successiva salificazione con HI ha dato il composto desiderato:

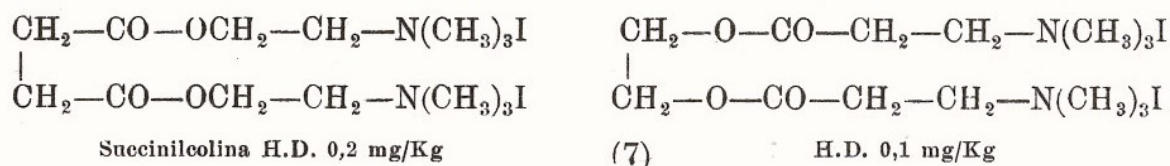


Passando ora a commentare le proprietà farmacologiche dei prodotti l'esame dei dati riferiti in tabella ci permette interessanti osservazioni sulle relazioni fra struttura chimica ed attività curarica.

Si rileva anzitutto l'elevata attività del composto 7 che è circa doppia di quella della d-tubocurarina ed è la più alta finora riscontrata per un

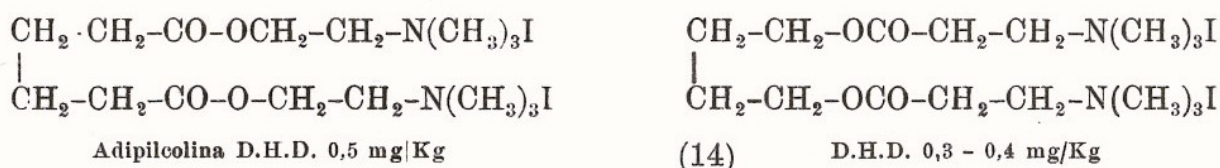
<sup>(2)</sup> H. WIELAND, B. WITKOP e K. BAHR, Ann, 558, 144 (1947); P. KARRER e H. SCHMID, Helvetica chim. Acta, 29, 1853 (1946).

curaro di sintesi. E' molto interessante osservare che il nostro prodotto è un isomero della succinilcolina :



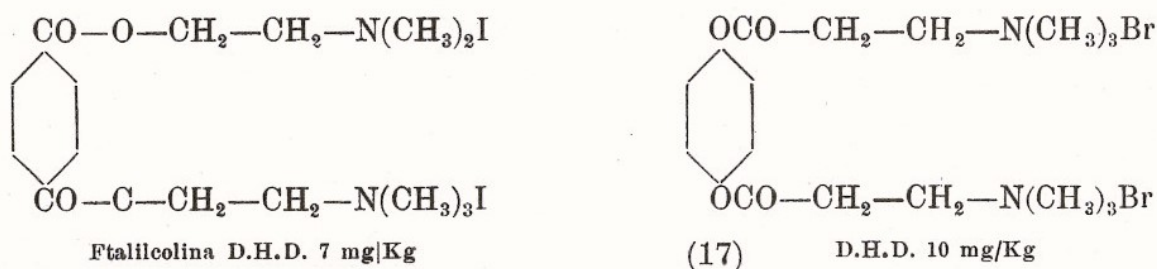
che nella serie degli esteri alifatici della colina rappresenta appunto il prodotto più attivo.

Se si confronta poi l'attività dell'estere 14 con l'attività dell'adipilcolina che ne è l'isomero, si osserva che questi due composti sono entrambi meno attivi dei due precedenti :



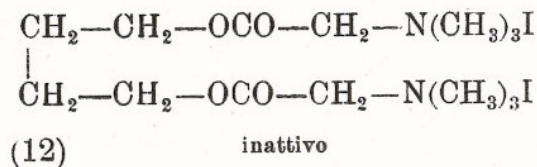
ciò che conferma anche in questa serie l'esistenza di una distanza optima tra i due azoti quaternari corrispondente alla massima attività.

In quest'ordine di idee è pure conforme alle previsioni il fatto che l'estere idrochinonico 17 presenta un'attività che è dello stesso ordine di grandezza dell'isomero ftalato di colina :



L'esame dei dati farmacologici relativi ai prodotti 5, 6, 12, 13, 16 e 19 contraddice apparentemente le conclusioni che si potrebbero trarre dalle osservazioni prima esposte, e cioè che la disposizione dei gruppi CO-O non abbia una influenza decisiva sull'attività curarica.

Infatti il composto 12 isomero della succinilcolina e del 7, entrambi attivissimi, non manifesta alcuna attività curarica pur possedendo la distanza optima tra i due azoti :



Se però estendiamo la nostra indagine anche agli altri prodotti inattivi 5, 6, 13, 16 e 19 giungiamo alla interessante osservazione che in tutti questi composti l'inattività è collegata ad una particolarità costitutiva

comune: la vicinanza del gruppo CO-O all'azoto quaternario che ne è distanziato da un solo atomo di carbonio.

Resta così stabilito che il gruppo CO-O esercita un'influenza sull'azoto quaternario quando ne è distanziato da meno di due atomi di carbonio tale da interferire in senso negativo sul meccanismo dell'attività curarica.

Nella serie dei monoesteri le precedenti deduzioni trovano conferma come risulta dall'esame dei dati forniti in tabella.

La ridotta attività curarica dei due esteri a funzioni miste terziaria-quaternaria 27 e 28 — che è dello stesso ordine di grandezza dell'estere 24 avente una sola funzione azotata quaternaria, e di gran lunga inferiore a quella del composto biquaternario corrispondente, come appare dallo specchio —:

|                                                        | D.H.D.  | D.L.     |
|--------------------------------------------------------|---------|----------|
| $I(CH_3)_3N-(CH_2)_5-COOCH_2-CH_3$ . . . . .           | 5 mg/Kg | 15 mg/Kg |
| $I(CH_3)_3N-(CH_2)_5-COOCH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ . . . . . | 7 »     | 10 »     |
| $(CH_3)_2N-(CH_2)_5-COOCH_2-CH_2-N(CH_3)_3I$ . . . . . | 4 »     | 6 »      |
| $I(CH_3)_3N-(CH_2)_5-COOCH_2-CH_2-N(CH_3)_3I$          | 0,2 »   | 0,5 »    |

ci mostra che l'introduzione di una funzione amminica terziaria non modifica sostanzialmente l'attività curarica dell'ammonio quaternario di partenza, anche se ha luogo là dove l'introduzione di un secondo ammonio quaternario esalterebbe per contro grandemente l'azione curarica della molecola.

Alcuni dei composti descritti in questa nota sono stati sperimentati con successo in anestesia chirurgica <sup>(3)</sup>.

## PARTE SPERIMENTALE

### DIESTERI

#### A) ESTERI DEL GLICOL ETILENICO

##### Cloroacetato del glicol

Il prodotto è già descritto da Meerwein e Sonke <sup>(4)</sup>, che l'ottennero però per via diversa dalla nostra. Noi l'abbiamo ottenuto con resa teorica per azione del cloruro di cloroacetile sul glicol in benzolo anidro. Dopo aver raggiunto il glicol alla soluzione raffreddata di cloruro di cloroace-

<sup>(3)</sup> P. MAZZONI, Atti Congresso Anestesiologia, Napoli, maggio 1949 (in corso di pubblicazione).

<sup>(4)</sup> J. prakt Chem., 137, 295 (1933).

tile in leggero eccesso, si completa la reazione per riscaldamento di 3 ore su b. m. Si distilla infine a pressione ridotta ottenendo un prodotto che a 8 mm passa a 156-158°, e solidifica in miscela frigorifera. P. f. 43-44°.

**Dimetilamminoacetato del glicol (formula 2)**

Si aggiunge al cloroacetato del glicol un eccesso di dimetilammina in soluzione benzenica al 12%. Si lascia una notte in riposo. Si tratta con soluzione concentrata di  $K_2CO_3$ , si secca lo strato benzenico su carbonato potassico e si elimina la dimetilammina alla pompa. Si scalda poi per eliminare il solvente e si distilla infine a pressione ridotta. Dopo alcune teste si ottiene il prodotto che passa a 136° a 2 mm.

**Bisiodometilato del dimetilamminoacetato del glicol (formula 5)**

Dal precedente per azione di  $CH_3I$  a freddo in soluzione acetonica. Resa teorica. Si cristallizza dall'alcool, p. f. 182°.

**Dietilamminoacetato del glicol (formula 3)**

Si trattano g 10 di cloroacetato del glicol con un eccesso di dietilammina. La reazione avviene già a freddo con sviluppo di calore e solidificazione di tutta la massa. Si scalda leggermente per completare la reazione, poi si scioglie in acqua si tratta con soluzione conc. di  $K_2CO_3$  e si estrae con etere. Si secca con  $Na_2SO_4$  e si elimina alla pompa sia l'etere che la dietilammina. Dopo alcune teste si ottengono g 7 di prodotto a 150° a 2-3 mm.

**Bisiodoetilato dei dietilamminoacetato del glicol (formula 6)**

Grammi 4 del prodotto sopra descritto si trattano a ricadere a b. m. per 16-18 ore con g 7,5 di ioduro d'etile. Alla fine tutta la massa è solidificata. Si cristallizza dall'alcool assoluto. P. f. 173°

**$\beta$  - Bromopropionato del glicol (formula 1)**

In un pallone munito di refrigerante a ricadere e di tubo a protezione a  $CaCl_2$  si introducono g 38 di cloruro di  $\beta$ -bromopropionile (\*) e, raffreddando, vi si fanno gocciolare da un imbuto a rubinetto g 6.2 di glicol etilenico. Si lascia in riposo una notte, poi si distilla a pressione ridotta. Dopo una testa, costituita dal cloruro in eccesso, si raccoglie

(\*) Il cloruro di bromopropionile è stato ottenuto per azione del cloruro di tionile sull'acido bromopropionico. Le rese sono migliori di quelle descritte da HAMILTON e SIMPSON [J. Am., 51, 3158 (1929)] che lo preparano con  $PCl_3$ . Da g 20 di acido si sono ottenuti g 21 di cloruro.

a 108° e 10 mm una frazione di g 19,5 probabilmente costituita da  $\beta$ -bromopropionato di  $\beta$ -ossietile (\*\*).

Aumentando la temperatura si ha una piccola frazione intermedia e poi a 178° e 9 mm si raccolgono g 10 di bromopropionato del glicol.

**$\beta$  - Dimetilamminopropionato del glicol (formula 4)**

Grammi 9,2 di bromopropionato del glicol si trattano in tubo chiuso per 2 ore a 60° con cm<sup>3</sup> 5 di soluzione benzenica di dimetilammina al 15%. Si tratta poi con acqua e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, si estrae due volte con benzolo e si secca su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Si elimina il benzolo e si distilla a pressione ridotta. Si ottengono g 4,5 di prodotto che bolle a 150° e 4 mm. A 2-3 mm il p. e. è 142°. a 3 mm 145°.

**B) ESTERI DEL GLICOL 1,4-BUTILENICO**

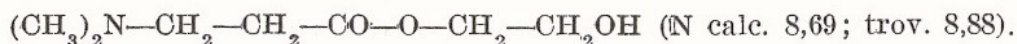
**Cloroacetato del butilenglicol 1-4 (formula 8)**

In un pallone, munito di refrigerante a ricadere e di tubo di protezione a CaCl<sub>2</sub>, si introducono g 75 di cloruro di cloroacetile e si aggiungono goccia a goccia e raffreddando g 30 di butilenglicol. Alla fine si scalda per qualche ora a 80-100° fino a cessazione di sviluppo di HCl. Per raffreddamento solidifica tutta la massa. Si scioglie a caldo in benzolo, si tratta con carbone animale e si lascia cristallizzare. Si ottiene con ottime rese un prodotto praticamente puro, che, ricristallizzato da ligroina mostra un p. f. 76-77°.

**Dimetilamminoacetato del butilenglicol 1-4 (formula 10)**

Grammi 10 di cloroacetato vengono trattati in tubo chiuso a 80° per una notte con g 70 di soluzione benzenica al 14% di dimetilammina. Si tratta con una soluzione di Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e si separa lo strato benzenico. Si secca su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e si distilla poi a pressione ridotta per eliminare l'eccesso di dimetilammina e quindi il solvente. Il prodotto distilla a 4 mm a 156°. Resa g 6.

(\*\*) Il composto non è stato ottenuto allo stato puro; anche ridistillato più volte abbandona, lasciato a sè, dei cristalli di acido  $\beta$ -bromopropionico. D'altra parte MEERWEIN e SÖNKE ottennero da cloruro di cloroacetile e glicol etilenico prevalentemente l'estere monosostituito. Una conferma che la frazione da noi ottenuta sia costituita da bromo-propionato di ossietile è data dal comportamento colla dimetilammina benzenica, da cui si ebbe un liquido p.e.<sub>3-4</sub> 85-88° che diede un valore per l'azoto in accordo col calcolato per la formula



E ancora quest'ultimo composto con CH<sub>3</sub>I ha fornito il corrispondente iodometilato p. f. 154° il cui tenore in I corrispondente pure al previsto



**Bisiodometilato del dimetilamminoacetato del butilenglicol 1-4 (formula 12)**

Si tratta il dimetilamminoacetato con un eccesso di  $\text{CH}_3\text{I}$  in soluzione di alcool metilico o di acetone. La reazione avviene già a freddo con separazione di bei cristalli bianchi. Resa teorica. P. f.  $200^\circ$

**Bisiodoetilato del dimetilamminoacetato del butilenglicol 1-4 (formula 13)**

Dal dimetilamminoacetato e  $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$  in alcool assoluto: si scalda 2 ore a ricadere e si ottiene una bella cristallizzazione del prodotto. P. f.  $141^\circ$ .

**$\beta$  - Bromopropionato del butilenglicol 1-4 (formula 9)**

In un pallone munito di refrigerante a ricadere con tubo di protezione a  $\text{CaCl}_2$  si aggiunge goccia a goccia il butilenglicol a un leggero eccesso di cloruro di bromopropionile. Si scalda per 2 ore a  $80-100^\circ$  e si lascia riposare una notte. Si distilla a pressione ridotta ottenendo con buone rese il bromopropionato desiderato. P. e.  $187^\circ$  a 2 mm.

**Dimetilamminopropionato del butilenglicol 1-4 (formula 11)**

La reazione fra bromopropionato del butilenglicol e dimetilammina si conduce come nei casi analoghi già descritti in tubo chiuso in soluzione benzenica, scaldando per 4 ore a  $75^\circ$ . Il prodotto distilla a  $160^\circ$  a 1-2 mm.

**Bisiodometilato del dimetilamminopropionato del butilenglicol 1-4 (formula 14)**

Dal prodotto sopra descritto con eccesso di  $\text{CH}_3\text{I}$  in alcol metilico. Si cristallizza dall'alcol P. f.  $170^\circ$ .

**C) ESTERI DELL'IDROCHINONE**

**Bisiodometilato del dimetilamminoacetato dell'idrochinone (formula 16)**

L'iodoacetato dell'idrochinone <sup>(5)</sup> viene trattato a freddo con un eccesso di trimetilammina in soluzione benzenica. Dopo 24 ore si filtra e si cristallizza da alcool assoluto. P. f.  $178^\circ$ .

**$\beta$ -Bromopropionato dell'idrochinone (formula 15)**

In un pallone munito di refrigerante a ricadere con tubo di protezione a  $\text{CaCl}_2$  si scaldano a b. m. g 5,5 d'idrochinone e g 20 di cloruro di bromopropionile. Dopo circa mezz'ora, non si ha più sviluppo di  $\text{HCl}$  e la reazione è terminata. Per raffreddamento solidifica tutta la massa. Si tratta con acqua calda per decomporre l'eccesso del cloruro acido e si filtra. Si cristallizza dall'alcol. P. f.  $119^\circ$

**Bisbromometilato del dimetilamminopropionato dell'idrochinone (formula 17)**

Si sciolgono g 2,6 del prodotto sopra descritto in 100  $\text{cm}_3$  di benzolo e si trattano con g 10 di soluzione benzenica di trimetilammina al 17%.

(5) Ottenuto secondo A. LAKNER, Magyar chem. Folyorat, 35, 151 (1929).

Si lascia a freddo per 24 ore, poi si filtra. Si cristallizza dall'alcol, P. f. 146°.

## MONOESTERI

### A) DERIVATI DALL'ACIDO ACETICO

#### Dimetilamminoacetato di dimetilamminoetile (formula 18)

Si aggiungono raffreddando g 15,5 di cloroacetato di cloroetile <sup>(6)</sup> a 150 g di soluzione benzenica al 12% di dimetilammina. Si lascia 24 ore a riposo, poi si filtra dal cloridrato di dimetilammina e si eliminano a pressione ridotta l'eccesso di dimetilammina e il benzolo. Il prodotto (g 12,5) distilla a 63° a 2 mm.

#### Bisiodometilato del dimetilamminoacetato di dimetilamminoetile (formula 19)

Dal prodotto sopra descritto con eccesso di  $\text{CH}_3\text{I}$  in acetone. Si cristallizza dall'alcol. P. f. 229°.

### B) DERIVATI DALL'ACIDO PROPIONICO

#### $\beta$ - Bromopropionato di $\beta$ - cloroetile (formula 20)

Si aggiungono goccia a goccia g 5,2 di cloridrina etilenica a g 12,5 di cloruro di bromopropionile raffreddando con acqua. La reazione è abbastanza vivace, però occorre completarla per riscaldamento a 120° per 5 ore, finchè non si ha più sviluppo di  $\text{HCl}$ . Si eliminano poche teste alla pompa ad acqua e poi, a 100-103° e 5 mm distilla con ottima resa il prodotto desiderato.

#### $\beta$ - Dimetilamminopropionato di $\beta$ - dimetilamminoetile (formula 21)

Dal bromopropionato di cloroetile con un eccesso di dimetilammina in soluzione benzenica in tubo chiuso per 6 ore a 60°. Dopo il consueto trattamento, alla distillazione a pressione ridotta il prodotto passa a 85° a 3 mm.

#### Bisiodometilato del dimetilamminopropionato di dimetilamminoetile (formula 22)

Dal prodotto sopradescritto con eccesso di  $\text{CH}_3\text{I}$  in acetone. Si forma subito un bel precipitato bianco che cristallizza dall'alcol in bellissimi aghi. P. f. 190°.

### C) DERIVATI DALL'ACIDO CAPRONICO

#### $\epsilon$ - Dimetilamminocaproato d'etile (formula 23)

Grammi 100 di caprolattame si riscaldano a ricadere per 2 ore con 100  $\text{cm}^3$  di  $\text{HCl}$  concentrato e 150  $\text{cm}^3$  di acqua; si concentra quindi la

<sup>(6)</sup> Ottenuto secondo HENRY, Bl. [2], 42, 260 (1884).

massa a pressione ridotta su b. m. fino quasi a secchezza. Si riporta in soluzione la massa solida di cloridrato dell'acido aminocaproico con soluzione concentrata calda di carbonato sodico fino a reazione debolmente alcalina, si aggiungono quindi g 180 di formaldeide al 31% e g 100 di acido formico all'85%. Si riscalda a ricadere per 2 ore, finchè non sia cessato lo sviluppo di anidride carbonica, poi si fanno altre successive piccole aggiunte di acido formico e di formaldeide seguitando a riscaldare finchè non si ha praticamente più sviluppo di anidride carbonica. Il liquido viene ora svaporato a pressione ridotta su b. m. fino a secchezza e la massa risultante è ripresa con 400 cm<sup>3</sup> di alcool assoluto e saturata a freddo con HCl gassoso. Dopo 12 ore di riposo si riscalda a ricadere per molte ore continuando a far passare una leggera corrente di HCl nella soluzione. Dopo raffreddamento si filtra dai sali e si elimina l'alcol per distillazione a pressione ridotta. Il residuo si riprende con soluzione concentrata di carbonato sodico in eccesso e si estrae ripetutamente con etere. La soluzione eterica, seccata su solfato sodico e privata del solvente, lascia un olio residuo che viene distillato a pressione ridotta. Si raccoglie la frazione bollente a 75-78° a 2-3 mm che è costituita dall' $\epsilon$ -dimetilamminocaproato di etile. Resa g 30.

**Iodometilato dell' $\epsilon$  - dimetilamminocaproato d'etile (formula 24)**

Dal prodotto sopra descritto con CH<sub>3</sub>I in acetone. P. f. 65°.

**$\epsilon$  - Dimetilamminocaproato di  $\beta$  - dimetilamminoetile (formula 25)**

Grammi 15 di dimetilamminocaproato d'etile si addizionano di g 35 di dimetilamminoetanolo e di g 0,05 di sodio e si distillano lentamente con una colonna fino ad eliminare l'alcol etilico formatosi nella reazione. Si distilla a pressione ridotta il dimetilamminoetanolo in eccesso, si riprende il residuo con poca acqua ghiacciata satura di anidride carbonica e quindi con eccesso di soluzione al 50% di carbonato potassico. Si estrae con etere, si secca su carbonato potassico, si elimina il solvente e si distilla a pressione ridotta. Si raccolgono g 13 di prodotto bollente a 110° a 2 mm.

**Bisiiodometilato dell' $\epsilon$  - dimetilamminocaproato di  $\beta$  - dimetilamminoetile (formula 26)**

Dal prodotto sopra descritto con CH<sub>3</sub>I in acetone. Si cristallizza dall'alcol. P. f. 207°.

**$\epsilon$  - Dimetilamminocaproato di colina ioduro-iodidrato (formula 28)**

Grammi 10 di dimetilamminocaproato d'etile si bollono a ricadere per circa un'ora con 20 cm<sup>3</sup> di HCl concentrato. Si elimina l'acqua a b. m. alla pompa, si secca bene il residuo e lo si tratta con 40 cm<sup>3</sup> di cloroformio e 20 g di PCl<sub>5</sub>. La reazione all'inizio è violenta, ma la si

completa scaldando circa 2 ore a ricadere. Si elimina il cloroformio a b. m., poi l'ossicloruro alla pompa ad acqua e con il vuoto della pompa ad olio si toglie ogni traccia di sostanza volatile. Il cloruro grezzo così ottenuto si tratta a ricadere con g 6 di cloruro di colina in 40 cm<sup>3</sup> di cloroformio per circa 3 ore finché è cessato lo sviluppo di acido cloridrico. Si evapora il solvente e se ne toglie ogni traccia con la pompa ad olio. Si ottiene così l' $\epsilon$ -dimetilamminocaproato di colina cloruro-cloridrato.

Esso viene trasformato nel corrispondente ioduro iodidrato sciogliendolo in pochissima acqua ed aggiungendovi g 16 di ioduro sodico in 50 cm<sup>3</sup> di alcol all'ebollizione. Si fa ricadere un poco, si filtra a caldo dal sale e si fa raffreddare in ghiacciaia. Il prodotto che si separa viene ricristallizzato dal metanolo. P. f. 210°.

**Iodidrato di  $\epsilon$ -dimetilamminocaproato di  $\beta$ -dimetilamminoetile  $\epsilon$ -iodometilato (formula 27)**

Allo iodometilato dell' $\epsilon$ -dimetilamminocaproato d'etile grezzo ottenuto per azione dello ioduro di metile su g 5 di dimetilamminocaproato d'etile si aggiungono g 20 di dimetilamminoetanolo e si scalda per circa due ore a 120°. Si elimina a pressione ridotta l'eccesso di dimetilamminoetanolo. La massa residua si estrae con acqua; si filtra e si sala con soluzione di carbonato potassico. Si lava con etere e si estrae con acetone, seccando poi su carbonato potassico. Per evaporazione del solvente restano g 5,3 di prodotto che si riprendono con 20 cm<sup>3</sup> di metanolo. Si prepara il cloridrato trattando con HCl gassoso e lo si trasforma in iodidrato con una soluzione bollente di ioduro di sodio in alcol. Si filtra dal sale e si concentra il filtrato a pressione ridotta. Per raffreddamento precipita ancora del cloruro sodico che si filtra nuovamente. Si concentra ora il più possibile a 100° e 1 mm, e si riprende con cm<sup>3</sup> 7 di acetone bollente. Si filtra: il prodotto cristallizza in rose già a temperatura ambiente. P. f. 159°.

Ringraziamo il prof. Roberto Intonti e le dottoresse Margherita Marzadro e Maria Gargiulo che hanno effettuato le varie determinazioni analitiche della presente ricerca.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Chimica terapeutica.  
7 luglio 1949.

---