

55. Enrico KNÜSLI. — Cardiotonici di sintesi: Solfoni aromatici a funzioni azotate. — Nota I.

Riassunto. — Si descrivono la preparazione e le proprietà dei derivati N-dietilamminoetilici del p-amminodifenilsolfone, del p-amminofenil-p-tolilsolfone, del p-amminofenil-p-clorofenilsolfone e del p-amminofenil-alfa-naftilsolfone.

Résumé. — L'observation déjà faite d'une action directe du 4-amino-4'- γ -diéthylaminopropylamino-diphénylsulfone sur le coeur du chien chloralosé a suggéré la synthèse de divers produits analogues.

Dans ce premier mémoire on décrit la préparation et les propriétés des dérivés N-diéthylaminoéthyliques du p-aminodiphénylsulfone, du p-aminophényl-p-tolylsulfone, du p-aminophényl-p-chlorophénylsulfone et du p-aminophényl- α -naphtylsulfone.

Aux aminophénylsulfones on est arrivé par oxydation des sulfures correspondants, ou, dans le cas des dérivés phénylique et chlorophénylique, en effectuant une réaction de Friedel et Crafts avec l'acétaminebenzènesulfochlorure. La condensation des aminophénylsulfones avec le chlorure de diéthylaminoéthyle a présenté quelques difficultés; on l'a réalisée par voie directe ou à travers les dérivés tolylsulfoniques.

On a constaté que ces produits ont une action inférieure à celle du 4-amino-4'- γ -diéthylaminopropylamino-diphénylsulfone.

Summary. — A previously ascertained action of 4-amino-4'- γ -diethylaminopropylamino-diphenylsulphone on the heart of a dog narcotized with chloralose suggested the synthesis of various similar products.

In this first paper the preparation and properties of the N-diethylaminoethyl derivatives of p-aminodiphenylsulphone, p-aminophenyl-p-tolylsulphone, p-aminophenyl-p-chlorophenylsulphone and p-aminophenyl- α -naphthylsulphone are described. Aminophenylsulphones could be obtained by oxidation of the corresponding sulphides, or, in the case of the phenyl or chlorophenyl derivative, by effecting a Friedel-Crafts reaction with acetaminobenzenesulphochloride. The condensation of aminophenylsulphones with diethylaminoethylchloride appeared to be rather difficult to execute, but it could be effected by a direct procedure as well as through the tosyl derivatives.

The above compounds did not appear to possess the same degree of activity as 4-amino-4'- γ -diethylaminopropylamino-diphenylsulphone.

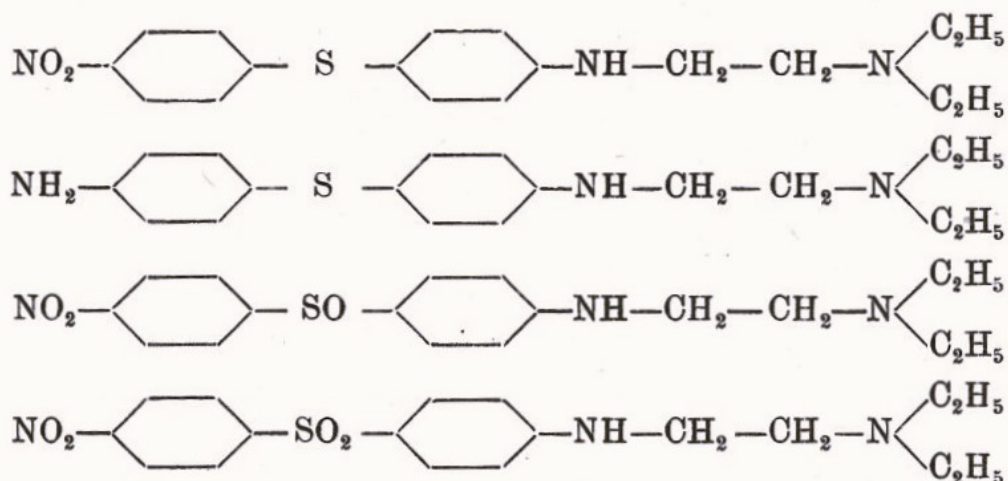
Zusammenfassung. — Eine früher beim 4-Amino-4'-gamma-diäthylaminopropylaminodiphenylsulfon beobachtete direkte Wirkung auf das

Herz des chloralisierten Hundes veranlasste zur Synthese ähnlicher Produkte.

In dieser ersten Mitteilung werden Darstellung und Eigenschaften der N-Diäthylaminoäthylderivate des p-Aminodiphenylsulfons, des p-Aminophenyl-p-tolylsulfons, des p-Aminophenyl-p-chlorphenyl-sulfons und des p-Aminophenyl-alfa-naphthylsulfons beschrieben. Zu den Aminophenyl-sulfonen gelangte man durch Oxydation der entsprechenden Sulfide, oder, im Falle des Phenyl- und des p-Chlorphenylderivats, über eine Friedel-Crafts Reaktion mit Acetylaminobenzolsulfochlorid. Die Kondensation der Aminophenylsulfone mit Diäthylaminoäthylchlorid erwies sich als heikel. Sie wurde auf direktem Wege oder über die Tosylderivate bewerkstelligt.

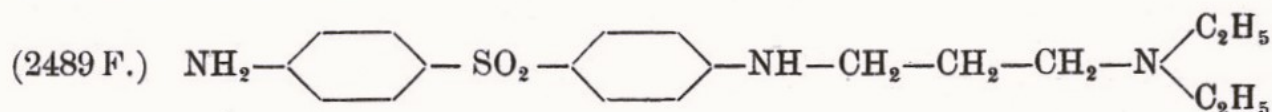
Die Substanzen erreichten die Aktivität des 4-Amino-4'-gamma-diäthylaminopropylaminodiphenylsulfons nicht.

Nel corso delle ricerche sull'attività batteriostatica degli aminodifenil-solfoni Puetzer e Surrey (1) sintetizzarono i seguenti composti:



di cui poterono constatare una certa attività sullo stafilococco aureo. Dette sostanze manifestarono per altro una notevole tossicità nei saggi sul topo.

Nel 1946 Bovet, Bovet-Nitti, Tréfouel e Beaugeard (2) trovarono che un composto di struttura analoga, il 4-amino-4'-gamma-dietilaminopropilamino-difenilsolfone



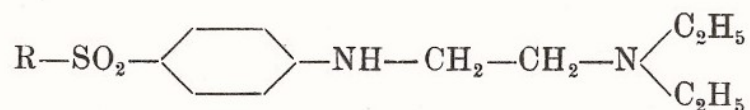
era dotato di azione selettiva sul cuore del cane cloralosato. Poichè soltanto alcune sostanze naturali estratte dalla digitale e dall'aconito oltre a un numero limitato di composti sintetici possiedono un'azione diretta

(1) J. Am. Chem. Soc., 67, 343 (1945).

(2) Compt. rend., 222, 1520 (1946).

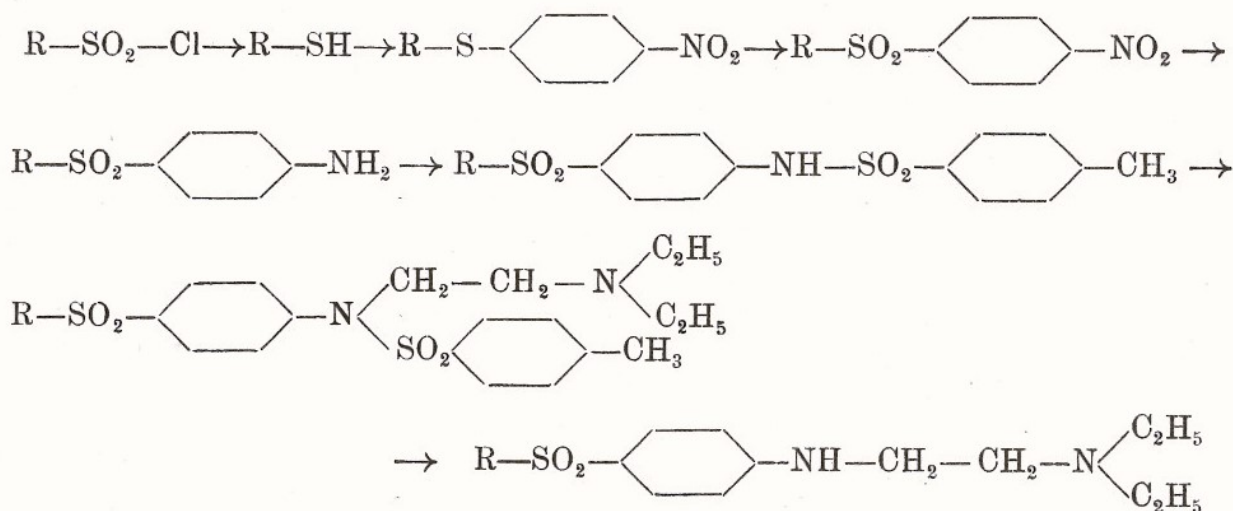
sul cuore, per consiglio del Prof. Bovet si è iniziata la preparazione di nuove serie di solfoni strutturalmente riconducibili al 2489 F. da sottoporre all'esame farmacologico.

In questa nota si riferisce sulla sintesi di quattro sostanze di formula generale

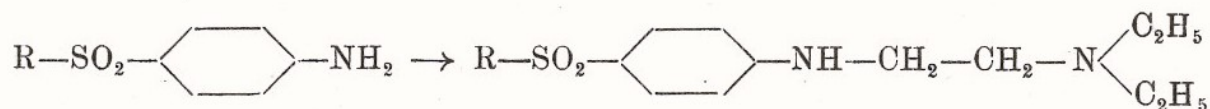


dove R può essere un gruppo fenilico, p-tolilico, p-clorofenilico e alfa-naftilico.

Per la preparazione di questi composti potevano a priori essere presi in esame vari metodi. In primo tempo ci si è orientati verso lo schema generale:



che è stato portato a termine per i primi rappresentanti della serie ($\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$, p- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$). Come appare anche solo dal numero dei passaggi, tale via si è dimostrata assai lunga e ci si è quindi preoccupati di trovarne una più breve e più diretta. La conoscenza delle proprietà fisiche dei primi due prodotti così preparati ha permesso di portare una semplificazione al metodo, consistente nell'introdurre direttamente la catena dietilaminoetilica nel gruppo $-\text{NH}_2$ senza passare per il derivativo tosilico:



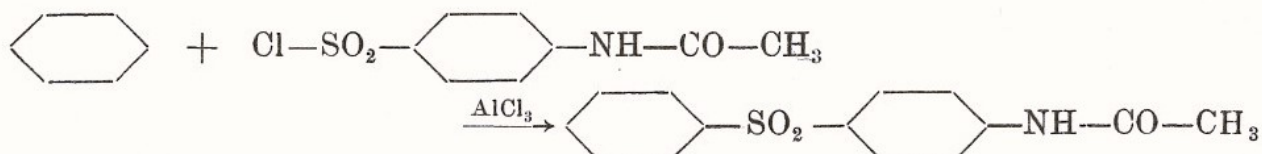
Secondo questo metodo sono stati preparati i due ultimi termini della serie ($\text{R}=4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, 1- C_{10}H_7) e sono pure stati ripreparati con migliori rendimenti i primi due.

Un altro procedimento più semplice e diretto è stato quindi sperimentato con successo. La letteratura chimica riporta numerosi esempi di preparazione di solfoni aromatici per condensazione dei solfocloruri con

idrocarburi in presenza di AlCl_3 . Ma l'applicazione di questa reazione al p-acetaminobenzensolfocloruro

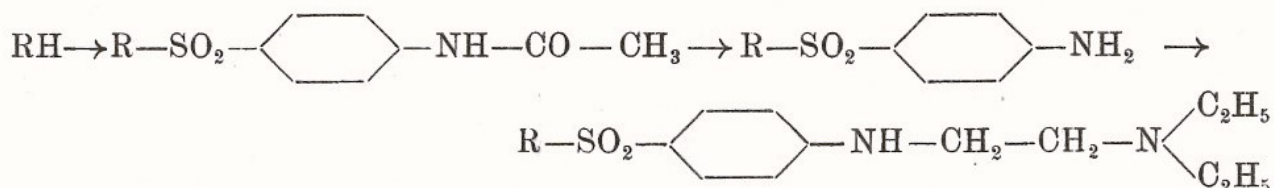


sostanza facilmente accessibile per solfoclorurazione dell'acetanilide, è appena accennata in un caso sporadico e precisamente nel caso dell'ottenimento del 4-tolil-4'-aminodifenilsolfone ⁽³⁾. Si è quindi saggiata la condensazione del p-acetaminofenilsolfocloruro con benzolo e clorobenzolo, ottenendo ottimi rendimenti negli acetaminosolfoni desiderati, ad esempio:



Questi vennero successivamente idrolizzati con acido cloridrico alcoolico nelle corrispondenti ammine, che risultano in tal modo assai più facilmente accessibili.

Complessivamente il nuovo schema modificato si riassume nei passaggi



Per ciò che riguarda le proprietà fisiche dei prodotti finali si può osservare che si tratta in generale di composti bassofondenti, difficili da ottenere allo stato cristallino, specialmente se non sono puri, facilmente solubili in acqua, distillabili con difficoltà, che danno cloridrati generalmente cristallini, moderatamente solubili in acqua ed alcool ed insolubili in etere, salabili per aggiunta di acido cloridrico alla soluzione acquosa.

PARTE SPERIMENTALE

PREPARAZIONE DEI TIOFENOLI

Per la preparazione dei vari tiofenoli si è seguita la via seguente di riduzione dei solfocloruri con zinco in soluzione di acido acetico glaciale.

In un ampio pallone a tre colli munito di un agitatore veloce, di un refrigerante a ricadere e posto su reticella, si pone la soluzione del solfocloruro corrispondente in circa 6 volte il suo peso di acido acetico glaciale. A questa soluzione si aggiunge gradualmente a freddo e a piccole porzioni, zinco in polvere in quantità corrispondente al teorico per la riduzione del gruppo $-\text{SO}_2\text{Cl}$ al gruppo $-\text{SO}_2\text{H}$. La reazione è piuttosto energica e sviluppa molto calore così che si deve procedere lentamente nell'addizione dello zinco per evitare una reazione troppo tumultuosa. Cessata la fase eso-

⁽³⁾ HALBERKANN, Ber., 55, 3074 (1922).

termica si prosegue nell'aggiunta di zinco a porzioni più grandi, mantenendo il liquido in violenta agitazione ed in ebollizione con una piccola fiamma. Si aggiunge in tal modo tanto zinco che corrisponde a circa 4 volte quello aggiunto nella prima fase e si continua a riscaldare per 2 o 3 ore finchè lo zinco sia quasi completamente sciolto. Alla fine si aggiunge acido cloridrico al 10% (circa 10 mol per 1 mol di solfocloruro) e si distilla in corrente di vapore. I tiofenoli passano nel distillato già praticamente puri e vengono isolati per filtrazione o per estrazione con etere. Nel residuo della distillazione in vapore restano sempre quantità variabili di volta in volta di acidi solfinici e di disolfuri, che conviene recuperare per filtrazione e sottoporre nuovamente a riduzione come precedentemente descritto. Così operando si hanno generalmente rese assai buone nei tiofenoli. Si hanno in tabella le caratteristiche fisiche e i rendimenti ottenuti per i tre termini preparati col metodo di cui sopra.

	p. f. (trov.)	p. f. (lett.)	p. e. (trov.)	p. e. (lett.)	rese %
p-Tiocresolo . . .	43°	43° (4)			88
p-Clorotiofenolo . .	53°	53-4° (5)			74
alfa-Tionaftolo . .			138-40°/2mm	144°/10 mm(6)	60 (*)

(*) Per distillare 37,5 g di tionaftolo grezzo in vapore occorsero 7 litri di acqua.

PREPARAZIONE DEI NITROFENILSOLFURI

Ad una soluzione di 1 g atomo di Na in circa 700 cm³ di alcool assoluto si aggiunge dapprima una mole del tiofenolo, quindi una mole di p-cloronitrobenzolo disciolto in circa 700 cm³ di alcool assoluto. La reazione avviene spontaneamente con sviluppo di calore. Alla fine si completa per riscaldamento di un'ora su b. m.; si filtra a caldo dal cloruro di sodio, si lascia cristallizzare il prodotto della reazione che si separa già abbastanza puro. Un'ulteriore quantità viene recuperata per concentrazione delle acque madri o per diluizione con acqua, seguita da ricristallizzazione dall'alcool.

	p. f. (trov.)	p. f. (lett.)	rese %
p-Nitrodifenilsolfuro . . .	54°	54° (7)	80
p-Nitrofenil-p-tolilsolfuro . .	82°	81,5° (8)	91
p-Nitrofenil-p-clorofenilsolfuro .	87°	88° (9)	70 (*)
p-Nitrofenil-alfa-naftilsolfuro .	85°	86-7° (10)	52 (*)

(*) Senza ricupero delle acque madri.

(4) BOURGEOIS, Rec. trav. chim., 18, 437 (1899).

(5) OTTO, Ann., 143, 109 (1867).

(6) BOURGEOIS, loc. cit.

(7) WILLGERODT e KLINGER, J. prakt. Chem. [2], 85, 194 (1912).

(8) LAW e JOHNSON, J. Am. Chem. Soc., 52, 3623 (1930).

(9) BURTON e HOGGARTH, J. Chem. Soc., 468 (1945)

(10) BACKER e BUISMAN, Rec. trav. chim., 64, 102 (1945).

PREPARAZIONE DEI p-NITROFENILSOLFONI

I solfuri preparati come precedentemente descritto vengono ossidati nei corrispondenti solfoni disciogliendoli in acido acetico glaciale all'ebollizione ed addizionandoli di un eccesso di H_2O_2 al 30 %, aggiunto poco per volta per mitigare la reazione. Si completa l'ossidazione riscaldando ancora per un'ora su bagno maria, per cui generalmente i prodotti si separano in parte già a caldo, si filtra dopo raffreddamento la frazione principale e si recupera per diluizione con acqua la parte contenuta nelle acque madri. Escluso il caso del derivato p-tolilico, gli altri solfoni possono essere eventualmente purificati, se necessario, disciogliendoli in acido nitrico concentrato ed addizionandoli di poco acido cromico solido a caldo, diluendo con acqua e filtrando. A questo modo vengono eliminate per ossidazione tutte le impurezze. Questo metodo di purificazione non è applicabile al derivato p-tolilico poichè il gruppo metilico di quest'ultimo viene ossidato a gruppo carbossilico.

	p. f. (trov.)	p. f. (lett.)	rese %
p-Nitrodifenilsolfone . . .	142°	143° ⁽¹¹⁾	78
p-Nitrofenil-p-tolilsolfone . .	171°	170° ⁽¹²⁾	90
p-Nitrofenil-p-clorofenilsolfone .	177°	154° ⁽¹³⁾ 174-175° ⁽¹⁴⁾	98 (*)
p-Nitrofenil-alfa-naftilsolfone .	157°	140°-157-8° ⁽¹⁵⁾	96 (**)

(*) Dato il divario fra il punto di fusione trovato e quello indicato da uno degli Autori ⁽¹³⁾, il prodotto ottenuto è stato analizzato: N trov. 4,63%; N calc. 4,70%.

(**) Non si è potuta osservare la forma a punto di fusione 140°.

PREPARAZIONE DEI p-AMMINOFENILSOLFONI

DAI CORRISPONDENTI NITROSOLFONI

La sospensione alcoolica dei nitrofenilsolfoni addizionata di Ni-Raney (circa 1/10 del peso del solfone) viene idrogenata in autoclave a sbattimento a 80 atmosfere e 80-100° per circa 2 ore. Si filtra dal catalizzatore, si filtra nuovamente con poco carbone dal nichel colloidale e si concentra la soluzione alcoolica.

⁽¹¹⁾ BOURGEOIS e HUBER, Bull. soc. chim. [4], 9, 946 (1911); per ossidazione del solfuro corrispondente con permanganato di potassio in acido acetico glaciale.

⁽¹²⁾ LOUDON, J. Chem. Soc., 218 (1936); per condensazione dell'acido p-tolil-solfonico col p-cloronitrobenzolo.

⁽¹³⁾ BURTON e HOGGARTH, loc. cit.

⁽¹⁴⁾ GANAPATHI e VENKATARAMAN, Proc. Indian Acad. Sci., 21-A, 34 (1945); attraverso una reazione secondo Sandmeyer dal p-ammino-p-nitrodifenilsolfone.

⁽¹⁵⁾ BACKER e BUISMAN, loc. cit.

	p. f. (trov.)	p. f. (lett.)	rese %
p-Aminodifenilsolfone	174°	175-6° ⁽¹⁶⁾	83
p-Aminofenil-p-tolilsolfone	182°	181, 5° ⁽¹⁷⁾	81
p-Aminofenil-p-clorofenilsolfone	184°	182-8° ⁽¹⁸⁾	75
p-Aminofenil-p-alfa-naftilsolfone	202°	202-3° ⁽¹⁹⁾	76

PREPARAZIONE DEI p-AMMINOFENILSOLFONI
CON LA REAZIONE DI FRIEDEL-CRAFTS

Si sospende una mole di p-acetilamminofenilsolfocloruro e 1½ mole di AlCl₃ in circa 5 moli di solvente, costituito da benzolo o clorobenzolo a seconda dell'aminofenilsolfone desiderato. Si fa salire lentamente la temperatura agitando continuamente la massa. Dopo poco tempo si osserva sviluppo di acido cloridrico e formazione di un olio, dapprima rossastro e poi bruno. Si continua il riscaldamento a bagno-maria fino a cessazione dello sviluppo di acido cloridrico, il che richiede circa 3 ore. Si raffredda, si decanta lo strato superiore costituito dal solvente e si decompone con ghiaccio. Si ottiene un prodotto solido grezzo, che si ricristallizza dall'alcool al 50%. Quanto alla reazione del p-acetilamminofenilsolfocloruro col toluolo e colla naftalina si ottengono nel modo descritto soltanto rese scarse. Si stanno esaminando le migliori condizioni per la condensazione di questi due altri composti.

	p. f. (trov.)	p. f. (lett.)	rese %
p-Acetilaminodifenilsolfone	195°	195° ⁽²⁰⁾	90
p-Acetilaminofenil-p-clorofenilsolfone	192-4°	188° ⁽²¹⁾ 196° ⁽²²⁾	70

I prodotti così ottenuti si sottopongono alla saponificazione con acido cloridrico alcoolico. Si bolle circa mezz'ora a ricadere, si elimina parzial-

⁽¹⁶⁾ ULLMANN e PASDERMADJIAN, Ber., 34, 1154 (1901); per riduzione del nitrosolfone con SnCl₂ e HCl.

⁽¹⁷⁾ LOUDON, loc. cit.; per riduzione del nitrosolfone con SnCl₂ alcoolico.

⁽¹⁸⁾ BURTON e HOGGARTH, loc. cit.; per riduzione con H₂ e Nichel-Raney a temperatura ambiente e pressione atmosferica, F: 182-183°; GANAPATHI e VENKATARAMAN, loc. cit.; per riduzione con Fe e HCl alcoolico, F: 184-185°; HEYMANN e FIESER, J. Am. Chem. Soc., 67, 1979 (1945); dal di-(p-clorofenil)-solfone, F: 188°

⁽¹⁹⁾ BACKER e BUISMAN, loc. cit.

⁽²⁰⁾ ULLMANN e PASDERMADJIAN, loc. cit.; per acetilazione del corrispondente aminosolfone.

⁽²¹⁾ HEYMANN e FIESER, loc. cit.; per acetilazione del corrispondente aminosolfone, F: 186-188° e 196-198°; dopo sublimazione 196-197°.

⁽²²⁾ LOUDON, loc. cit.

mente il solvente e l'acetato di etile formatosi, si diluisce con acqua e si alcalinizza con NaOH. Si arriva così alle ammine assai pure con rese praticamente teoriche.

DERIVATI N-TOSILICI DEI p-AMMINOFENILSOLFONI

Gli amminosolfoni disciolti nel minimo di piridina anidra a freddo vengono addizionati di un piccolo eccesso di p-toluolsolfocloruro. Si ha uno sviluppo di calore; si completa la reazione per riscaldamento a bagnomaria per un'ora, poi si riprende con acido cloridrico diluito, si filtra il precipitato, eventualmente dopo breve riscaldamento fino a completarne la cristallizzazione e si cristallizza dall'alcool.

	m. p. (tr.)	m. p. (lett.)	N		
			rese %	trov. %	calc. %
N-Tosil-p-amminodifenilsolfone . . .	192°	190° (23)	90		
N-Tosil-p-amminofenil-p-tolilsolfone .	215°	213°-4 (22)	92		
N-Tosil-p-amminofenil-alfa-naftilsolfone	229°		91	3,47	3,20

N-DIETILAMMINOETIL-N-TOSIL-AMMINOFENILSOLFONI

Si trasformano i derivati tosilici nei rispettivi sali sodici trattandoli con la quantità calcolata di etilato sodico o di NaOH rispettivamente in soluzione alcoolica o acquosa 2n e portando a secchezza.

Si aggiunge una quantità 4 volte il teorico di beta-cloroetildietilammina preparata dal rispettivo cloridrato per azione di carbonato di sodio. Si devono eliminare scrupolosamente anche le ultime tracce di alcool e di acqua onde evitare l'istantanea polimerizzazione della beta-cloroetildietilammina al biscloroetilato di N-N'-dietilpiperazina (23-24).

La sospensione del sale sodico viene riscaldata a ricadere in bagno d'olio per un'ora, mentre la massa di reazione si trasforma in una miscela omogenea. Per eliminare il derivato tosilico inalterato eventualmente presente, si scalda con un pò di NaOH diluita. Il residuo insolubile si cristallizza dall'alcool acquoso.

(23) EISLEB, Ber., 74-B, 1433 (1941).

(24) Il biscloroetilato di N-N'-dietilpiperazina, di cui in letteratura si trovano soltanto degli accenni, fu preparato bollendo brevemente la clorobase in soluzione alcoolica. Si separa un prodotto bianco cristallino, insolubile nei solventi organici, facilmente solubile in acqua, acidi ed alcali diluiti. Il prodotto, seccato nel vuoto a 60°, sinterizza a cominciare da 275°, senza fondere neppure a 300°.

N-Dietilamminoetil-N-tosil-	p. f. (trov.)	rese %	N	
			trov. %	calc. %
p-amminodifenilsolfone	127-8°	60	5,90	5,76
p-amminofenil-p-tolilsolfone	96-7°	88	5,47	5,60
p-amminofenil-alfa-naftilsolfone	102°		5,33	5,22

N-DIETILAMMINOETIL-P-AMMINOFENILSOLFONI

A) Per scissione dei corrispondenti derivati tosilici.

I derivati tosilici si sciolgono in circa 6 volte il loro peso di acido solforico diluito 3:1 e si riscaldano per mezz'ora a bagno d'olio non superando 130°. Dopo raffreddamento si alcalinizza con NaOH, si riprende con etere, si secca con solfato di sodio anidro e dopo eliminazione del solvente si ottengono i prodotti desiderati sotto forma di olii assai vischiosi. La cristallizzazione è piuttosto difficile ed avviene o lasciando molto tempo a riposo o sfregando energicamente con una bacchetta o meglio innescando con un germe cristallino. Si scioglie nuovamente in alcool e si precipita con etere di petrolio; spesso anche questa operazione non conduce a cristallizzazione spontanea. Si sconsiglia la distillazione a pressione dell'ordine di 2 mm.

N-Dietilamminoetil-	p. f. (trov.)	rese %	N	
			trov. %	calc. %
p-amminodifenilsolfone	68°	54	8,66	8,43
p-amminofenil-p-tolilsolfone	73°	79	8,03	8,09

B) Per attacco diretto della catena dietilamminoetilica al gruppo amminico dei solfoni.

Si scioglie l'ammina in un solvente indifferente che non contenga ossidrili; dopo varie prove con benzolo, toluolo, nitrobenzolo, è stato scelto il p-diclorobenzolo di cui si usa una quantità in peso doppio o triplo dell'ammina, a secondo della solubilità di quest'ultima. Alla soluzione calda si aggiunge una quantità due volte il teorico di beta-cloroetildietilammina. Dopo breve tempo la massa di reazione si ispessisce, ma si prosegue il riscaldamento all'ebollizione per un'ora. Si raffredda e si estrae con etere per eliminare il p-diclorobenzolo. Si scioglie il residuo a caldo in acido cloridrico al 15 %; in ghiacciaia precipitano i cloridrati corrispondenti, che vengono ricristallizzati dall'alcool assoluto addizionato di etere assoluto. Per quanto si riferisce al cloridrato del prodotto naftilico esso resta in soluzione. Perciò si alcalinizza con NaOH e si riprende con etere. Si secca con solfato sodico anidro e si elimina il solvente e l'eccesso di cloro-

base, ottenendo però sempre un prodotto oleoso. Nè il cloridrato da alcool-
etere, nè il bromidrato, nè il perclorato, nè il picrolonato, nè l'ossalato,
nè il picrato (estremamente poco solubile) hanno fornito finora un prodotto
analizzabile.

N-Dietilamminoetil-	Cloridrato			
	p. f. (trov.)	N trov.	calc.	rese
p-amminodifenilsolfone (I)	199 ⁰	7,43	7,60	66
p-amminofenil-p-tolilsolfone (II)	197 ⁰	7,41	7,32	70
p-amminofenil-p-clorofenilsolfone (III)	192-4 ⁰	7,00	6,95	75
p-amminofenil-alfa-naftilsolfone (IV).	—	—	—	—

Le prime prove di laboratorio sull'attività di questi prodotti sono
state effettuate sul cane e sulla cavia.

Nel cane, i derivati del p-amminodifenilsolfone (I) e del p-amminofenil-
alfa-naftilsolfone (IV) si sono rivelati meno tossici che non il 4-ammino-
4'-dietilamminopropilamminodifenilsolfone (2489 F.) descritto anterior-
mente (2). Le modificazioni sensibili della forma dell'elettrocardiogramma
portano sull'onda T senza che, a dosi di 5 e di 10 mg endovena, il complesso
P Q R S appaia alterato. In alcune esperienze dopo l'iniezione del deri-
vato IV si nota una bradicardia intensa.

Le prove effettuate sulla cavia sono più dimostrative. Questa specie che
risponde con una certa regolarità alla somministrazione di digitalici con
una bradicardia, si è rivelata sensibile a due dei prodotti sperimentati.
Dopo iniezione di questi derivati, si nota un rallentamento del ritmo car-
diaco che appare al di fuori di ogni altro sintomo di intossicazione e che,
per le dosi medie, è seguito dal ritorno completo a un ritmo normale. Il
derivato IV è attivo alla dose di 50 mg e tossico a quella di 200 mg/kg
(intraperitoneale); il derivato I è leggermente meno attivo e più tossico.

Ringrazio i Professori D. Bovet e R. Fusco per l'interesse con cui
hanno seguito questo lavoro e per i consigli preziosi che mi hanno dato.

La dottoressa M. Marzadro ha eseguito le microanalisi.

Colgo l'occasione per ringraziare l'Istituto Superiore di Sanità e la
Schweizerische Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie della
borsa di studio conferitami.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Chimica terapeutica.
4 maggio 1949.