

32. V. ROSNATI e D. BOVET. — Ricerche sui curari di sintesi (*).

Nota VI - a) Variazioni alla struttura della succinilcolina.

b) Derivati alifatici poliquaternari.

Riassunto. — Si prosegue lo studio sulle relazioni tra struttura e attività curarica nelle molecole alifatiche con la preparazione e l'esame farmacologico di nuovi composti, strutturalmente riferibili alla molecola della succinilcolina, per sostituzione o introduzione di nuove funzioni chimiche precedentemente non esaminate. Sono stati studiati vari derivati α - ω -di-quaternari, contenenti nella catena le funzioni: $-\text{CO}-$ (II, III); $-\text{O}-$ (IV); $-\text{S}-$ (V); $-\text{NH}-\text{CO}-$ (VI, VII); $-\text{NH}-\text{COO}-$ (VIII); $-\text{OCO}-\text{NH}-\text{NH}-\text{COO}-$ (IX); $-\text{OCO}-\text{N}=\text{N}-\text{COO}-$ (X), e $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ (XI, XII).

Tra i nuovi composti sintetizzati ed esaminati si annoverano anche alcuni derivati a tre e quattro funzioni ammoniche quaternarie.

Nel corso della discussione dei risultati farmacologici si sottolinea la relazione strutturale tra molecole ad azione curarica e molecole ad azione muscarinica.

Résumé. — Les AA. poursuivent l'étude des rapports entre la structure et l'activité curarisante des molécules aliphatiques en préparant et en examinant les propriétés pharmacologiques de quelques nouveaux composés, dont la structure permet de les référer à la molécule de la succinylcholine par substitution ou introduction de nouvelles fonctions chimiques qui n'ont pas été examinées en précédence.

Les AA. ont étudié plusieurs dérivés α - ω -diquaternaires, contenant dans la chaîne les groupes suivants: $-\text{CO}-$ (II, III); $-\text{O}-$ (IV); $-\text{S}-$ (V); $-\text{NH}-\text{CO}-$ (VI, VII); $-\text{NH}-\text{COO}-$ (VIII); $-\text{OCO}-\text{NH}-\text{NH}-\text{COO}-$ (IX); $-\text{OCO}-\text{N}=\text{N}-\text{COO}-$ (X); et $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ (XI, XII).

Entre les nouveaux composés de synthèse les AA. examinent aussi quelques dérivés avec trois ou quatre fonctions ammoniques quaternaires.

Les AA. discutent les résultats pharmacologiques obtenus et mettent en évidence le rapport entre la structure des molécules à action curarisante et des molécules à action similaire à la muscarine.

(*) Questo lavoro fa parte delle ricerche sui curari di sintesi di R. FUSCO, G. PALAZZO, S. CHIAVARELLI, D. BOVET, v. questi Rendiconti, 12, 705 (1949), Nota IV, e 13, 496 (1951), Nota V.

Summary. — Research concerning the relations between structure and curarelike activity is continued in the field of aliphatic molecules with the preparation and pharmacological examination of new compounds, which show structures similar to succinylcholine and are obtained by the introduction of chemical groups previously not examined.

Various diquaternary derivatives have been examined, which contain in their chain the following groups: —CO— (II, III); —O— (IV); —S— (V); —NH—CO— (VI, VII); —NH—COO— (VIII); —OCO—NH—NH—COO— (IX); —OCO—N=N—COO— (X) and —NH—CO—NH— (XI, XII).

Among the newly synthesized and examined substances there are also derivatives with 3 and 4 quaternary ammonium groups.

Discussing the pharmacological results the structural relationship between curare-like acting and muscarine like acting molecules is particularly stressed.

Zusammenfassung. — Es wird die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Struktur und Curarewirkung aliphatischer Moleküle durch Darstellung und pharmakologische Prüfung von neuen Verbindungen, die strukturell auf das Succinylcholinmolekül zurückzuführen, sind fortgesetzt, wobei bisher nicht geprüfte Gruppen substituiert oder neu eingesetzt wurden.

Es wurden verschiedene diquaternäre Derivate geprüft, die in der Kette folgende Gruppen aufwiesen: —CO— (II, III); —O— (IV); —S— (V); —NH—CO— (VI, VII); —NH—COO— (VIII); —OCO—NH—NH—COO— (IX); —OCO—N=N—COO— (X), und —NH—CO—NH— (XI, XII).

Unter den neu geprüften Verbindungen gibt es einzelne mit drei und vier quaternären Aminogruppen.

Bei der Besprechung der pharmakologischen Ergebnisse werden die Beziehungen der Strukturen von curareartig und muskarinartig wirkenden Molekülen erörtert.

Le precedenti ricerche avevano permesso di riconoscere l'elevata attività curarica dei diesteri alifatici di colina, e in modo particolare della succinilcolina (370 I. S.), la cui molecola presenta una grande analogia di struttura con l'acetilcolina: infatti di quest'ultima quella rappresenta in un certo senso il raddoppiamento molecolare.

Quando si considerino il ruolo giocato dall'acetilcolina nella trasmissione neuro-muscolare e le attuali vedute sul meccanismo d'azione delle

sostanze curaro-simili (competizione tra la molecola curarizzante e quella dell'acetilcolina al livello dei medesimi ricettori proteici) riuscirà naturale il fatto che subito fosse intrapreso lo studio sistematico degli elementi strutturali nella molecola della succinilcolina, onde esaminare quali effetti una variazione di tali elementi avrebbe provocato nei riguardi dell'attività curarica.

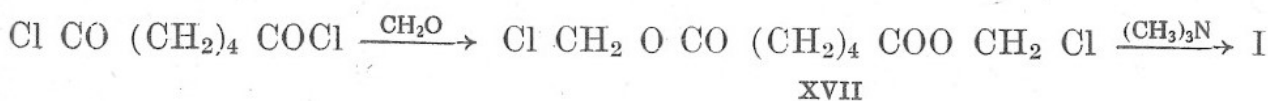
La nota presente ha voluto ampliare il quadro di tali variazioni: fermo restando lo scheletro strutturale della succinilcolina (assimilabile nella nostra concezione con quello della molecola curarica modello), si sono voluti indagare gli effetti sull'attività curarica derivanti dall'introduzione di altre funzioni, oltre a quella estere, nella catena di collegamento dei due azoti quaternari.

In tale ordine di idee sono stati sintetizzati vari composti (I—XII, Tabella II), nei quali figurano via via il carbonile chetonico, le funzioni etere e tioetere, e diversi aggruppamenti azotati, come risulta schematicamente dalla Tabella III.

Un altro gruppo di composti, (XIII—XVI, Tabella II) in due dei quali (XIII e XVI) è pure facilmente riconoscibile l'intelaiatura della succinilcolina, è stato invece preparato con lo scopo di studiare l'effetto della presenza nella molecola di più di due funzioni ammoniche quaternarie.

Dei vari prodotti descritti in questa nota, che, per il loro carattere eterogeneo, mal si prestano ad una trattazione unitaria, daremo qui soltanto qualche cenno sui metodi di preparazione seguiti, rimandando, per maggiori dettagli, alla parte sperimentale.

L'estere adipico di formocolina I è stato ottenuto con un procedimento analogo a quello seguito da RENSCHAW e WARE (1) per l'acetilformocolina: trasformazione del cloruro di adipile con triossimetilene e $ZnCl_2$ nel corrispondente adipato di clorometile XVII, sostanza prima d'ora non descritta, che con trimetilammina benzenica ha fornito l'atteso estere di formocolina I:



Su schemi noti è stata impostata la preparazione dei prodotti II e III, che si possono considerare degli α -amminochetoni a funzioni quaternarie: il primo di questi venne ottenuto trattando con trimetilammina l'1,8-dicloro-2,7-dichetooottano; in modo analogo il composto III fu sintetizzato dal-

TABELLA I

Numero d'ordine	Formula	Formula bruta	P. F.	Analisi (*)		Dati farmacologici (**)	
				Trov. %	Calc. %	D. H. D.	
I	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl} \end{array}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}_2$	—	Cl 19,87	19,62	5	A 10 mg/kg. il coniglio muore.
II	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl} \end{array}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_2$	150° dec.	N 8,50	8,51		
III	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ \swarrow \quad \searrow \\ \text{(^1)COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl} \quad \text{(^4)COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl} \end{array}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_2$	217° dec.	N 8,25	8,02		
IV	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	$\text{C}_{12}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2\text{I}_2$	210-2° dec.	I 51,97	51,99	50	
V	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	$\text{C}_{12}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{S}_2\text{I}_2$	233-4° dec.	N 5,31	5,31	1	A 1,5 mg/kg. il coniglio muore.
VI	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_4\text{I}_2$	239-41° dec.	N 10,05	10,33	25	A 70 mg/kg. il coniglio muore.

VII	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{ NH CO CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ N(CH}_3)_3 \text{ I} \\ \\ \text{CH}_2 \text{ NH CO CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ N(CH}_3)_3 \text{ I} \end{array}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_4\text{I}_2$	226-8°	I 46,75	46,81	—	Nessuno sintomo sino a 100 mg/kg.
VIII	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{ NH COO CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ N(CH}_3)_3 \text{ Cl O}_4 \\ \\ \text{CH}_2 \text{ NH COO CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ N(CH}_3)_3 \text{ Cl O}_4 \end{array}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{O}_{12}\text{N}_4\text{Cl}_2$	241-2° dec.	N 10,60	10,78	1,5	A 1,7 mg/kg. il coniglio muore.
IX	$\begin{array}{c} \text{NH COO CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ N(CH}_3)_3 \text{ I} \\ \\ \text{NH COO CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ N(CH}_3)_3 \text{ I} \end{array}$	$\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_4\text{I}_2$	235-6° dec.	N 10,34	10,26	200	A 200 mg/kg. si ha un « head-drop » ritardato (dopo 5-10').
X	$\begin{array}{c} \text{N COO CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ N(CH}_3)_3 \text{ I} \\ \\ \text{N COO CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ N(CH}_3)_3 \text{ I} \end{array}$	$\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_4\text{I}_2$	200-6° dec.	I 49,76 Cr 11,97	48,43 11,22	60	Convulsioni. Curarizzazio- ne atipica.
XI	$\begin{array}{c} \text{NH CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ N(CH}_3)_3 \text{ I} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CO} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NH CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ N(CH}_3)_3 \text{ I} \end{array}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{28}\text{O N}_4\text{I}_2$	192-8° dec.	Cr 11,85	11,97	—	Nessun sintomo sino a 50 mg/kg.
XII	$\begin{array}{c} \text{NH CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ N(CH}_3)_3 \text{ I} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CO} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NH CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ N(CH}_3)_3 \text{ I} \end{array}$	$\text{C}_{13}\text{H}_{32}\text{O N}_4\text{I}_2$	—	Cr 12,08	11,61	100	

(*) I valori analitici in tabella riferiti al cromo riguardano i corrispondenti Reineckati. Vedere il dettaglio nella parte sperimentale.

(**) Esperienze sul coniglio, via endovenosa. Valori espressi in mg/kg. D.H.D. = dosi « head-drop » secondo Holaday.

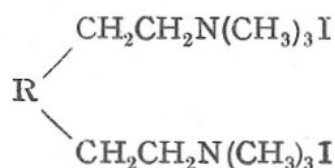
TABELLA II

Numero d'ordine	Formula	Formula bruta	P. F.	Analisi (*)		D. H. D.	Dati farmacologici (**)
				Trov. %	Calc. %		
XIII	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_3\text{CN}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array} $	$\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{N}_3\text{I}_3$	213-6° dec.	I 46,40	46,70	—	Nessun sintomo sino a 50 mg/kg.
XIV	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_3\text{CN}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_3\text{CN}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array} $	$\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{N}_3\text{I}_3$	191-3° dec.	N 5,16	5,55	—	A 60 mg/kg. solo leggera paralisi e scarsa salivazione.
XV	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_3\text{CN}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{OCOCH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{OCOCH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array} $	$\text{C}_{26}\text{H}_{51}\text{O}_4\text{N}_4\text{I}_3$	183-4° dec.	I 42,84 Cr 10,53	44,61 10,93	7	A 10 mg/kg. il coniglio muore.
XVI	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OCOCH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{OCOCH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{OCOCH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array} $	$\text{C}_{22}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{N}_4\text{I}_4$	255-7° dec.	I 51,28 Cr 12,06	53,88 12,18	—	Nessun sintomo sino a 100 mg/kg.

(*) I valori analitici in tabella riferiti al cromo riguardano i corrispondenti Reineckati. Vedere il dettaglio nella parte sperimentale.

(**) Esperienze sul coniglio, via endovenosa. Valori espressi in mg/kg. D.H.D. = dosi « head-drop » secondo Holaday.

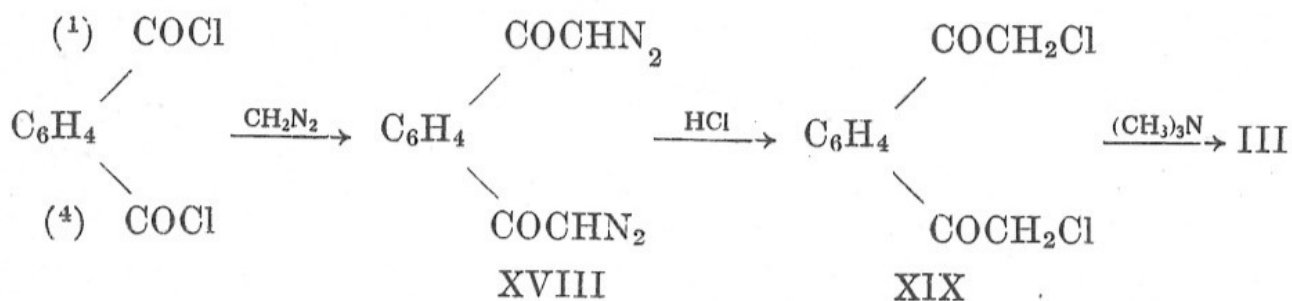
TABELLA III



$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CO-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{-CO-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	Succinilcolina (370 I. S.)	D. H. D. in mg/kg. 0,2
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-O-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{-O-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	bisiodometilato del β <i>dimetil</i> amminopropionato del gli- col (436 I. S.) (*)	0,04 (*)
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	Ioduro di 1-10 decametilenbi- strimetilammonio (*)	0,15
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	IV	50
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	V	1
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CO-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{-CO-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	VI	—
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	VII	25
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-NH-COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{-NH-COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	VIII	1,5
$\begin{array}{c} \text{NH-COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{NH-COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	IX	200
$\begin{array}{c} \text{N-COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{N-COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	X	60
$\begin{array}{c} \text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ / \quad \backslash \\ \text{CO} \end{array}$	XI	> 50
$\begin{array}{c} \text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ / \quad \backslash \\ \text{CO} \end{array}$	XII	100

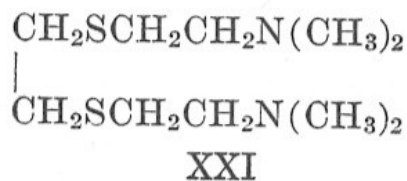
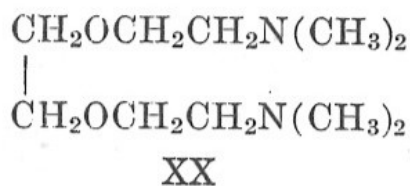
(*) In recenti esperienze il prodotto 436 I. S. è risultato ancora più attivo di quanto già pubblicato nella nota IV (D.H.D. = 0,10 mg/kg.).

l'1,4-biscloroacetilbenzolo XIX, preparato dal cloruro di tereftalile come dallo schema che segue:

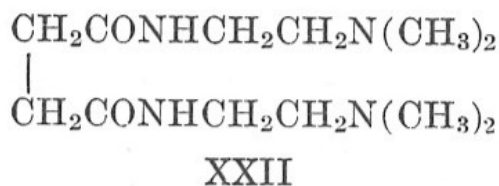


Va segnalato che l'1-4, bis-cloroacetil-benzolo XIX da noi preparato (la cui struttura non può lasciar dubbio di sorta dato il metodo di sintesi impiegato) differisce considerevolmente nelle proprietà fisiche da quello descritto da RUGGLI (2) e preparato per altra via: così che appare probabile che questo Autore abbia invece ottenuto una sostanza di diversa costituzione.

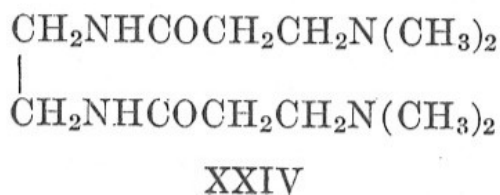
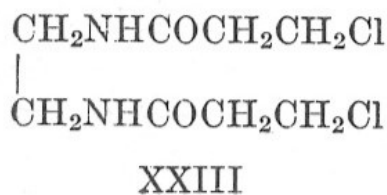
I composti IV e V a funzione etere e tioetere sono stati preparati dai corrispondenti α - ω -dialogenoderivati, che per azione della dimetilammina fornirono le due basi biterziarie XX e XXI. Da queste per iodometilazione si ottennero i corrispondenti bisiodometilati.



La diammide VI è stata ottenuta facendo agire il cloruro di succinile sulla β -dimetilamminoetilammina e trattando successivamente con CH_3I l'ammide biterziaria XXII (3):



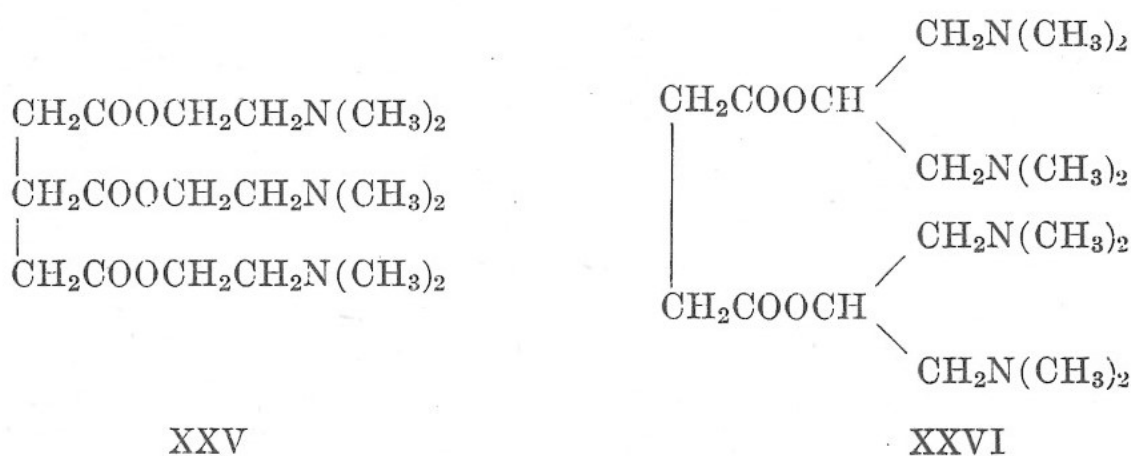
Analogo è stato il metodo seguito per la preparazione dell'ammide VII: dal cloruro di β -cloropropionile ed etilendiammina è stata ottenuta la bis (β -cloropropionil)-etilendiammide XXIII che con dimetilammina ha fornito la diammide biterziaria XXIV; da questa per trattamento con CH_3I si è avuto il corrispondente biquaternario VII.



Concettualmente dello stesso tipo è la via seguita per la sintesi dei composti VIII, IX, XI e XII, ottenuti i primi due per azione del clorocarbonato di colina sull'etilendiammina e rispettivamente sull'idrazina, e gli ultimi due per azione del fosgene sulla β -dimetilammino-etil- e rispettivamente γ -dimetilamminopropil-ammina, e successiva iodometilazione delle basi biterziarie non isolate.

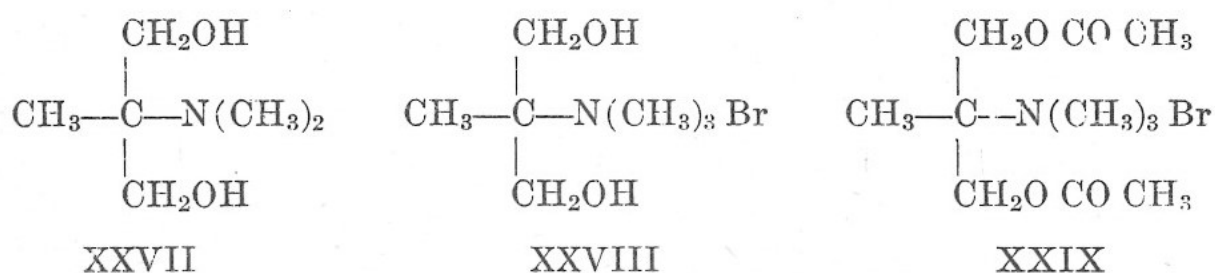
L'azo-estere X si è potuto ottenere transesterificando l'azocarbonato d'etile con dimetilamminoetanolo, iodometilando alla fine le due funzioni terziarie e rinunciando alla purificazione dell'estere intermedio a causa della sua facile decomponibilità.

La preparazione della *tricarballililcolina* XXV e dell'estere succinico tetraquaternario XVI, ricalca schemi già precedentemente seguiti nelle sintesi di altri esteri di colina: reazione del cloruro acido sull'amminoalcool corrispondente e iodometilazione finale degli esteri biterziarii.



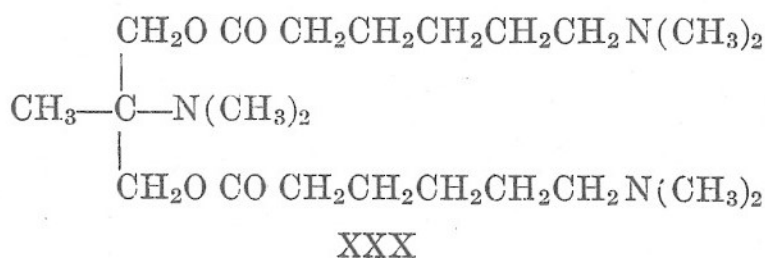
Infine per la preparazione degli esteri XIV e XV si è anzitutto messo a punto un procedimento più pratico e più vantaggioso di quello già noto ⁽⁴⁾, per l'ottenimento del 2-metil-2-dimetilammino-1,3-propandiolo XXVII. La metilazione con CH_2O e HCOOH del 2-metil-2-ammino 1,3-propandiolo, reperibile in commercio, ha fornito infatti la base terziaria desiderata, con rendimenti quasi teorici e ad elevato grado di purezza.

Per meglio caratterizzare la sostanza ne sono stati preparati il *bromo metilato* corrispondente XXVIII e il *diacetilderivato* XXIX:



che sono stati pure esaminati farmacologicamente, onde confrontarne l'azione con quella della colina e della acetilcolina (¹⁰).

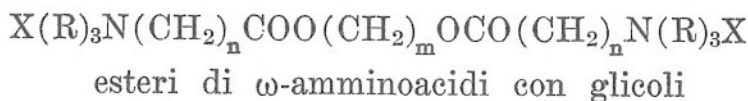
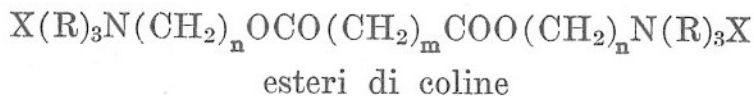
Dall'amminodiolo XXVII sono stati ottenuti i due esteri triquaternari XIV e XV, il primo facendo reagire sull'amminoalcol il cloruro di β -bromopropionile, trattando il bromoestere ottenuto con $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ e infine iodometilando l'estere triterziario; l'estere XV invece, è stato sintetizzato transesterificando lo stesso diolo XXVII con ϵ -dimetilamminocaproato d'etile (⁵) e alla fine iodometilando le tre funzioni amminiche terziarie dell'estere XXX:



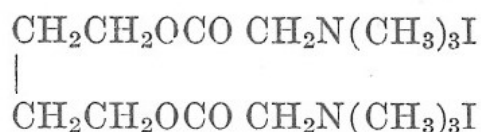
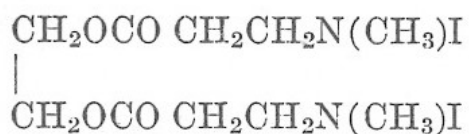
* * *

Riassumendo il più brevemente possibile i risultati farmacologici delle ricerche precedenti (⁶⁻⁷⁻⁸) sulle variazioni strutturali apportate alla molecola della succinilcolina, ricordiamo che, sia la variazione dei sostituenti all'azoto, come pure la ramificazione della catena (tanto nella parte colinica della molecola, quanto in quella dell'acido bibasico), portarono costantemente ad una diminuzione più o meno sensibile dell'attività curarica.

Quando però lo studio fu portato sugli esteri di ω -amminoacidi con glicoli, prodotti isomeri degli esteri di colina, dai quali si possono considerare derivati per « rovesciamento » della funzione estere:



allora ci si imbattè in due fatti nuovi: da un lato l'elevata attività curarica di alcuni termini (in particolare dell'isomero della succinilcolina, che è di questa due volte più attivo); e d'altro lato la scomparsa di ogni attività in quei termini in cui la funzione estere era separata dall'atomo di azoto da un solo atomo di carbonio:



436 I.S. D.H.D. 0,10 mg/kg.

Inattivo

Questi due fatti permettevano di trarre due nuove conseguenze:

1) che le variazioni di struttura apportate alla molecola della succinilcolina non sono necessariamente sfavorevoli nei riguardi dell'attività curarica;

2) che la posizione della funzione estere nella catena di collegamento fra le due funzioni ammoniche quaternarie non è comunque arbitraria.

Muovendo dalle considerazioni suesposte, il lavoro presente porta un nuovo contributo allo studio delle relazioni tra struttura chimica ed attività curarica.

I risultati farmacologici riguardanti i prodotti descritti in questa nota sono riassunti nelle tabelle I e II, per ciò che concerne la tossicità nel coniglio e l'azione curarosimile, determinata col semplice « Head-drop method », dopo somministrazione per via endovenosa.

Le deduzioni che ci è possibile trarre dai dati farmacologici si concretano intorno ai seguenti punti:

1) la grande importanza che riveste la funzione estere nella molecola curarica è confermata indirettamente dall'effetto negativo che esercitano altre funzioni — particolarmente quelle azotate — presenti nella catena di collegamento dei due azoti quaternari. (Vedi tabella III).

Significativa eccezione è il *perclorato di 1,2 etilen-bis-carbaminoilcolina* VIII, attivo a 1,5 mg./kg.: è da osservare però che in questo composto è presente anche la funzione estere e di esso si parlerà più avanti in relazione al suo accostamento alla carbaminoilcolina.

2) La grande importanza della posizione della funzione estere in rapporto alla distanza dai gruppi ammonici quaternari, trova conferma nella mediocre attività dell'adipilformocolina I, venticinque volte meno attiva della succinilcolina isomera.

Questo risultato unitamente agli altri già noti da precedenti ricerche (⁶⁻⁸), dimostra la maggiore attività dei derivati β sostituiti della colina in confronto ai derivati α o γ sostituiti della formocolina e rispettivamente dell'omocolina. Riportiamo in tabella IV alcuni dati che sono particolarmente dimostrativi al riguardo.

TABELLA IV

	Formula	D. H. D. in mq./kg.
Adipilformocolina I	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-CH}_2\text{-N(CH}_3)_3\text{Cl} \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-CH}_2\text{-N(CH}_3)_3\text{Cl} \end{array}$	5
Succinilcolina (370 I. S.) (°)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{-COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	0,2
Adipilcolina (°)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	0,5
Succinilomocolina (°)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2\text{-COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	2

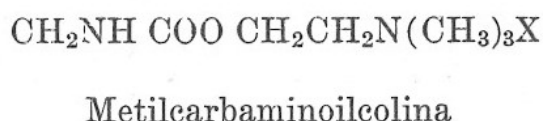
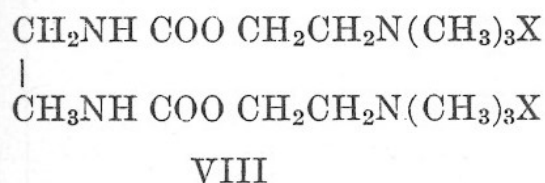
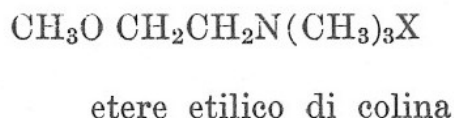
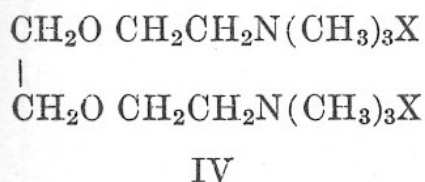
E' da notare che questi risultati sono in accordo con quanto era già stato precedentemente verificato nel caso degli esteri dei glicoli con aminoacidi, in cui era stato osservato la completa inattività dei derivati degli α -amminoacidi (7).

3) La funzione tioetere per contro, sembra essere favorevole all'attività curarica: a questo proposito è interessante osservare che il termine più attivo da noi descritto in questa nota, il *bisiodometilato di 1,2-bis (3-dimetilamminoetiltilio)-etano* V che agisce alla dose di 1 mg/kg. è 60 volte più attivo del corrispondente *etere etilenico di colina* IV.

4) Nel campo dei rapporti che intercorrono tra azione muscarinica dei derivati della colina e le proprietà curaro-simili dei corrispondenti composti alifatici biquaternari, emerge una constatazione degna di nota: alcune tra le funzioni esaminate nel presente lavoro, quali la funzione estere di amminoalcol e di amminoacido, estere carbammico, etere e tioetere, presenti nei derivati che dimostrano caratteristica attività curarica, sono le stesse che compaiono anche nelle molecole più semplici monoquaternarie dotate di proprietà muscariniche.

Così, nello stesso modo in cui si è considerato la molecola della succinilcolina (curarizzante) come un raddoppiamento dell'acetilcolina (musca-

rinica) è possibile riavvicinare ad esempio l'etere etilenico di colina IV all'etere metilico di colina ed il perclorato di 1,2-etilen-bis-carbaminoilcolina VIII alla carbaminoilcolina stessa:



E ancora, l'osservazione concernente la maggiore attività curarica degli esteri di β -amminoalcoli quaternari rispetto ai derivati α e γ , trova corrispondenza nel confronto dell'attività muscarinica dei rispettivi esteri monoquaternari di coline: infatti l'acetilformocolina e l'acetil-omocolina esercitano entrambe un'attività muscarinica molto meno intensa che l'acetilcolina stessa.

Le analogie che si riscontrano tra le due serie di derivati muscarinici e curarizzanti possono essere interpretate come una nuova conferma dell'ipotesi secondo la quale le sostanze di quest'ultimo gruppo agirebbero in competizione con l'acetilcolina e che la loro azione farmacodinamica si esplicherebbe attraverso l'influenza dei medesimi gruppi chimici sui medesimi ricettori cellulari.

5) Contrariamente a quanto si era osservato nella serie aromatica, nei derivati alifatici la presenza di più di due funzioni ammoniche quaternarie sembra essere sfavorevole all'attività curarica. Degna di particolare rilievo ci sembra l'inattività della tricarbamilcolina XIII la cui struttura si ricollega strettamente a quella della succinilcolina. E' forse possibile ricondurre l'inattività di questi composti alla ramificazione che necessariamente si crea nella molecola alifatica passando da due a più funzioni ammoniche quaternarie.

Nella serie aromatica — nella quale la ramificazione non è sfavorevole, anzi talvolta aumenta l'attività — si nota invece frequentemente un'esaltazione dell'attività curarica nei termini a più funzioni quaternarie.

Questi fatti mostrano una volta di più che le regole che governano i rapporti tra la costituzione e l'attività sono differenti nel campo dei curari aromatici e dei curari vicini alla succinilcolina.

PARTE SPERIMENTALE

Adipato di formocolina (Form. I)

A g. 27 di cloruro di adipile si aggiungono a porzioni gr. 9,3 di triosimetilene, finemente polverizzati, e si riscalda gradualmente a b. m. in presenza di poco Zn Cl_2 fuso, sino a dissoluzione quasi completa,

Si filtra il piccolo residuo, e si distilla il filtrato a pressione ridotta. Si raccoglie una frazione che passa tra 115° - 125° a 1 mm. Per distillazione si ottengono g. 16 di *adipato di clorometile*, (XVII) p. e 123° a 1 mm.

L'*adipato di clorometile* trattato con eccesso di $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ in soluzione benzenica reagisce già a freddo; dopo circa 24 ore si filtra con precauzione l'*adipato di formocolina* (I) separatosi: il prodotto è molto igroscopico. (Analisi in tabella).

Cloruro di 2,7-dicheto-1,8-ottametilenbistrimetilammonio (Form. II)

Grammi 1,5 di 2,7-dicheto-1,8-dicloro-ottano preparato secondo WALKER ⁽¹¹⁾, sciolti in benzolo, vengono fatti reagire in tubo chiuso con g. 12 di una soluzione benzenica di $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ al 17% in peso. Si lascia a sè per 12 ore a temperatura ambiente, poi si scalda per 2 ore a 50° . Svaporato il benzolo, si riprende il residuo con alcool, si filtra, e si diluisce con etere anidro la soluzione alcoolica: precipita il prodotto (II) che viene lavato più volte con acetone anidro e caldo. Il prodotto (II) non mostra un p. f. netto, decomponendosi intorno ai 150° . (Analisi in tabella).

1-4 bis-diazoacetil-benzolo (Form. XVIII)

Grammi 10 di cloruro di tereftalile sciolti in 300 cm^3 di etere anidro, vengono versati goccia a goccia in una soluzione eterea contenente circa g. 11 di diazometano, raffreddata in acqua ghiacciata, e agitando continuamente: la separazione del bis-diazochetone è pressochè immediata e alla fine dell'operazione (circa $\frac{3}{4}$ d'ora) esso si raccoglie tutto sul fondo del recipiente. Si lascia riposare una notte, poi si filtra. Si cristallizza dall'alcool: si ottengono g. 7 di (XVIII), p. f. 176° con esplosione.

All'analisi:

	trov. %: C 55,78; H 3,12
per $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$	calc. : 56,07; 2,82

1-4 bis-cloroacetil-benzolo (Form. XIX)

In una sospensione di g. 7 del bisdiazochetone (XVIII) in 150 cm^3 di cloroformio si fa passare un'energica corrente di HCl gassoso, sino a saturazione, raffreddando esternamente con acqua ghiacciata. Dopo pochi mi-

nuti il colore della sospensione è virato dal giallo al bianco. Si lascia a riposo una notte a temperatura ambiente, poi si scalda a b. m. per un'ora. Si raffredda, si filtra il prodotto (XIX) e lo si cristallizza da acido acetico: p. f. 186°

All'analisi:

	trov. %: C 52,06; H 3,63; Cl 30,53
per $C_{10}H_8O_2Cl_2$	calc. : 51,95; 3,46; 30,73

Biscolorometilato di 1,4-bis (dimetilamminoacetil)-benzolo (Form. III)

L'1-4 biscoloroacetil-benzolo (XIX) reagisce già a freddo in soluzione acetonica con la soluzione benzenica di $(CH_3)_3N$. La reazione fu completata per riscaldamento in tubo chiuso a 40°-50° per 3 ore. Si filtra il solido colorato in rosso, solubilissimo in acqua, alcool, insolubile in acetone, poco solubile in etere acetico, dalla cui soluzione viene purificato per riprecipitazione con etere anidro. Cristallizzato da alcool assoluto il biscolorometilato (III) fonde a 217° con dec. (Analisi in tabella).

Bisiiodometilato di 1,2-bis (β -dimetilamminoetilossi)-etano. (Etere etilenico di colina - Form. IV).

Grammi 22 di 1,2 bis (β -cloroetilossi)-etano vengono trattati con 125 cm³ di $(CH_3)_2NH$ (soluzione benzenica al 14%) e scaldati a 90° per molto tempo in tubo chiuso. Si riprende poi con poco HCl dil. sino ad acidità al rosso Congo, si separa lo strato benzenico, e lo strato acquoso reso fortemente alcalino con K_2CO_3 viene ripetutamente estratto con etere. Per distillazione dell'estratto eterico si ottengono g. 23 di 1,2-bis (β -dimetilamminoetilossi)-etano (XX) p. e. 88° a 3 mm., ancora contenente cloro organico.

Tale base biterziaria reagisce con CH_3I dando il bisiiodometilato (IV) p. f. 210°-2° dall'alcool assoluto. (Analisi in tabella).

Bisiiodometilato di 1,2-bis (β -dimetilamminoetiltio)-etano (Form. V)

Grammi 8 di 1,2 bis (β -cloroetiltio)-etano vengono trattati con 50 cm³ di $(CH_3)_2NH$ (soluz. benzenica al 10% in volume) e scaldati in tubo chiuso a 90° per 13 ore. Si riprende con poco HCl dil., si separano i due strati, si lava un paio di volte lo strato benzenico con poco HCl diluito, e gli strati acquosi riuniti vengono alcalinizzati fortemente con KOH solida ed estratti con etere.

Allontanato il solvente, si distilla nel vuoto il residuo, costituito da un olio abbastanza mobile colorato in bruno: l'1,2-bis (β -dimetilamminoetiltio)-etano (XXI), liquido giallo di odore sgradevolissimo, passa a 120-4° a 1 mm.

All'analisi:

	trov. %: N 11,80;
per $C_{10}H_{24}N_2S_2$	calc. : 11,65.

L'1,2-bis (β -dimetilamminoetil)-etano fornisce con $CH_3 I$ il *bisiodometilato* (V), p. f. 233 4° con dec. (Analisi in tabella).

Bisiodometilato della N-N' bis (β -dimetilamminoetil)-succinammide (Formola VI).

In una soluzione di g. 5,3 di β -dimetilamminoetilammina in 300 cm³ di $CHCl_3$ anidro si fa gocciare lentamente una soluzione di g. 4,5 di cloruro di succinile in 100 cm³ di $CHCl_3$. Terminata l'aggiunta si riscalda per $\frac{3}{4}$ d'ora a lieve ebollizione. Dopo raffreddamento si aggiunge poca acqua ghiacciata e tanto HCl dil. sino a che la soluzione rimanga nettamente acida al rosso Congo, anche dopo ripetuta estrazione dello strato cloroformico. Allontanato lo strato cloroformico, si satura lo strato acquoso con K_2CO_3 e si estrae ripetutamente con etere. Lo strato eterico dopo allontanamento del solvente fornisce con ottime rese un solido cristallino, costituito da *N-N' bis (β -dimetilamminoetil)-succinammide* (XXII) scagliette molto igroscopiche, p. f. 137-8° (cristallizzato da benzolo e poi sublimato nel vuoto spinto).

All'analisi:

	trov. %: N 21,42;
per $C_{12}H_{26}O_2N_4$	calc. : 21,69.

La diammide (XXII) reagisce facilmente in soluzione acetonica con $CH_3 I$ fornendo con rese quasi quantitative il bisiodometilato (VI) che cristallizzato da alcool fonde a 239-41°. (Analisi in tabella).

Bisiodometilato della N-N' bis (β -dimetilamminopropionil)-etilendiammina. (Form. VII).

Grammi 25,4 di cloruro di β -cloropropionile in soluzione eterica vengono fatti gocciolare in una soluzione di g. 6 di etilendiammina anidra in 150 cm³ di etere assoluto, in presenza di g. 16 di piridina anidra. Terminata l'aggiunta si scalda a b. m. per 30', dopo di che, separato lo strato eterico, si riprende il residuo solido con acqua ghiacciata e si filtra, lavando sul filtro con poca acqua ghiacciata. Si ottengono così g. 4 di *bis (β -cloropropionil)-etilendiammina* (XXIII) che cristallizzata da alcool fonde a 191-3°.

All'analisi:

	trov. %: N 11,00
per $C_8H_{14}O_2N_2Cl_2$	calc. : 11,57

La diammide (XXIII), trattata in tubo chiuso a 100° per 5 giorni con una soluzione alcoolica di $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ fornisce la *bis* (β -*dimetilammino-propionil*)-etilendiammide (XXIV) p. f. 120-2° da acetone, il cui cloridrato fonde a 207-9° (da etanolo e acetone).

Tale base biterziaria (XXIV) reagisce facilmente con CH_3I dando il *bisiodometilato* (VII) che cristallizzato da alcool dil. fonde con dec. a 226-30°. (Analisi in tabella).

Perclorato di 1,2 etilen-biscarbaminoilcolina (Form. VIII).

Grammi 28 di cloruro di colina ⁽¹²⁾, ben seccati su P_2O_5 nel vuoto, vengono trattati con g. 590 di una soluzione benzenica al 4,3% di fosgene e lasciati a sè a 30° circa per 24 ore, dopo di che la miscela di reazione viene agitata per altre 8 ore su una macchina a sbattimento: la fase solida, in un primo tempo divenuta limpida e fluida, successivamente si presenta di nuovo densa e lattiginosa.

Allontanato per decantazione il benzolo, e lavato un paio di volte il prodotto di reazione con poco benzolo, si riprende il residuo con 200 cm³ di etere anidro e si aggiungono a porzioni g. 18 di etilendiammina, raffreddando esternamente con miscela frigorifera: la reazione in fase eterogenea è molto isotermica ed è necessario ripristinare di tanto in tanto l'etere che evaporando consente di tenere abbastanza bassa la temperatura di reazione. Alla fine di si riprende con poca acqua la massa semipastosa ottenuta, e si separa la soluzione acquosa dall'etere per decantazione.

Dopo aver reso la soluzione acquosa debolmente acida con poco HCl dil., si aggiunge un volume doppio di alcool e si filtra alla pompa il cloridrato di etilendiammina separatosi. Si concentra il filtrato nel vuoto sino a piccolissimo volume, si riprende il residuo in alcool assoluto, e si filtra il sale di etilendiammina nuovamente separatosi. Si concentra di nuovo nel vuoto sino a piccolissimo volume e si ripete il trattamento sino a che si ottiene una soluzione alcoolica assoluta che non separa più cristalli di cloridrato di etilendiammina. Da questa soluzioe per trattamento con acido perclorico si separa facilmente il *perclorato di 1,2 etilen biscarbaminoilcolina* (Form. VIII), p. f. 241-2° dall'alcool. (Analisi in tabella).

Ioduro di idrazocarbossicolina (Form. IX).

Si prepara il clorocarbonato di colina a partire da g. 28 di cloruro di colina e g. 650 di soluzione benzenica al 4% di fosgene, nel modo descritto già sopra nella sintesi del prodotto (VIII).

Dopo aver decantato il benzolo si aggiunge a porzioni alla massa lattiginosa residua una soluzione di g. 17 di idrato di idrazina al 90% in

una miscela di 200 cm³ di alcool assoluto e 100 cm³ di etere anidro, raffreddando esternamente con miscela frigorifera. Durante le aggiunte della base, si stempera ben bene con una bacchetta la massa reagente: terminata l'aggiunta si pone il recipiente di reazione sulla macchina a sbattimento e si fanno di tanto in tanto delle ulteriori aggiunte di idrato di idrazina, controllando che alla fine la reazione del mezzo sia neutra o al più lievemente alcalina.

Dopo di che si decanta via la miscela etere-alcool, si riprende con poca acqua, si aggiunge alla soluzione acquosa un volume doppio di alcool, si filtra il cloridrato di idrazina separatosi. Si concentra il filtrato nel vuoto, si riprende il residuo con alcool assoluto, si filtra il cloridrato di idrazina nuovamente separatosi, e si ripete il trattamento sino a che si ottiene, per nuova evaporazione del solvente, un residuo viscosissimo, molto igroscopico, che non separa più cristalli di cloridrato di idrazina per ulteriore diluizione con alcool assoluto.

Una porzione di g. 3,5 di tale residuo vischioso (in tutto circa g. 30) viene disciolta in 100 cm³ di alcool assoluto e trattata con g. 4 di Na I secco in soluzione acetonica. Si riscalda a ricadere per 2 ore, si raffredda, si filtra il solido, separatosi (g. 2,2) che contiene oltre a NaCl anche parte del bisioduro desiderato: la miscela di questi sali viene ripresa con 200 cm³ di alcool al 95% e riscaldata a ricadere per un certo tempo: si filtra nuovamente il cloruro sodico, si raffredda e si diluisce lo strato alcoolico con etere assoluto. Si separano così g. 0,8 di *ioduro di idrazocarbossilcolina* (IX) che cristallizza dall'alcool in microcristalli incolori p. f. 233-5° con dec. (Analisi in tabella).

Ioduro di azocarbossilcolina (Form. X).

In un palloncino di 100 cm³ munito di una buona colonna di Vigreux si caricano g. 45 di β -dimetilamminoetanolo e vi si scioglie un pezzettino di Na metallico. Si aggiungono poi g. 12 di azo-carbossilato d'etile ⁽¹³⁾ e si riscalda lentamente in modo da allontanare per distillazione l'alcool etilico che si forma nella reazione di transesterificazione. Si arriva a distillare in tal modo circa 30 cm³ di liquido nel tempo di 2 ore, durante il quale si è ripetuto ancora una volta l'aggiunta di una piccola quantità di sodio.

Alla fine si deve allontanare accuratamente nel vuoto il dimetilamminoetanolo ancora presente, dopo di che si riprende il residuo con poca acqua ghiacciata, si acidifica al rosso Congo e si filtra il prodotto solido separatosi, recuperando così all'incirca il 50% dell'azocarbossilato di partenza. Il filtrato, salato fortemente con K₂CO₃, viene ripetutamente estratto con etere. L'estratto eterico, dopo evaporazione del solvente, viene riscaldato

a lungo a 70-80° e a 1-2 mm. per poter allontanare le ultime tracce di dimetilamminoetanolo ancora presente.

Il residuo vischiosissimo viene infine disciolto in acetone anidro e trattato con CH_3I . Si ottiene quasi subito il bisiodometilato atteso che però è pochissimo solubile nei solventi organici, e la cui purificazione si presenta per questo non molto agevole. Dopo ripetuti lavaggi e successive decantazioni del solvente, prima con acetone e alcool assoluto, e infine dopo aver riscaldato a lungo a ricadere con miscela alcool assoluto-diossano, si riesce ad ottenere un prodotto ancora non perfettamente puro, fondente tra 200-6° con decomposizione, i cui valori analitici per lo iodio (v. tabella) sono in buon accordo con quelli attesi per l'ioduro di azocarbossicolina (Form. X). Per l'analisi è stato preparato anche il bis-reineckato corrispondente, di formula bruta $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_{16}\text{S}_8\text{Cr}_2$ (Analisi in tabella).

Bisiodometilato della N-N' bis (β -dimetilamminoetil)-urea (Form. XI) e *Bisiodometilato della N-N' bis (γ -dimetilamminopropil)-urea* (Form. XII).

I composti XI e XII sono stati preparati sbattendo a freddo una soluzione benzenica di fosgene con una soluzione acquosa, rispettivamente di β -dimetilamminoetilammina e di γ -dimetilamminopropilammina, sino a reazione nettamente acida del mezzo acquoso.

Separato lo strato benzenico, si alcalinizza fortemente con K_2CO_3 lo strato acquoso e lo si estrae con miscela etere-cloroformio. Si secca su K_2CO_3 lo strato etero-cloroformico, si allontanano i solventi, e si riscalda a lungo il residuo nel vuoto a 80-100° per allontanare l'eventuale diamina di partenza ancora presente. Dopo di che si scioglie il residuo in acetato di etile e si tratta con CH_3I in eccesso, col che si separano rispettivamente i bisiodometilati XI e XII.

Il *bisiodometilato* (XI) è pressochè insolubile in tutti i solventi organici, solubilissimo in acqua. Il prodotto grezzo fonde a 192-8° con dec.

Il *bisiodometilato* (XII) è straordinariamente igroscopico.

Per l'analisi sono stati preparati i bis-reineckati corrispondenti di formula bruta: $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O N}_{16}\text{S}_8\text{Cr}_2$ e rispettivamente $\text{C}_{21}\text{H}_{44}\text{O N}_{16}\text{S}_8\text{Cr}_2$. (Analisi intabella).

Trisiodometilato del tricarballylato di β -dimetilamminoetile (tricarballylilcolina) (Form. XIII).

Grammi 15 di β -dimetilamminoetanolo in soluzione cloroformica vengono saturati a freddo con HCl gassoso e trattati con g. 11,8 di cloruro di tricarballylile (preparato per azione del cloruro di tionile sull'acido tricarballylico). Si bolle a ricadere per 10-12 ore, dopo di che si riprende con

poca acqua ghiacciata, si satura con K_2CO_3 e si estrae con etere. L'estratto eterico, dopo eliminazione del solvente, viene privato per distillazione a 20 mm. del dimetilamminoetanolo in eccesso. Il residuo sottoposto a distillazione nel vuoto spinto fornisce accanto a g. 2,8 di teste p. e. 170-180°, g. 6 di *tricarballato di β -dimetilamminoetile* (XXV), p. e. 183-6° a 0,7 mm., che all'analisi ha dato i seguenti valori

	trov. % : N 11,00
per $C_{18}H_{35}O_6N_3$	calc. : 10,79

Il prodotto (XXV) trattato in soluzione acetonica con CH_3I fornisce con resa quantitativa il *triiodometilato* corrispondente (form. XIII) p. f. 213-6° con dec. (dall'alcool). (Analisi in tabella).

2 Metil-2-dimetilammino-1,3 propandiolo (Form. XXVII).

Grammi 100 di 2-metil-2-ammino-1,3 propandiolo vengono scaldati a ricadere per 2 ore e mezzo con g. 220 di una soluzione acquosa al 30% di formaldeide e g. 180 di $HCOOH$ all'85%. Si neutralizza con KOH in pezzi, poi si satura con K_2CO_3 e si estrae con $CHCl_3$. L'estratto cloroformico dopo eliminazione del solvente, viene distillato a pressione ridotta.

Si raccolgono g. 12 di teste, p. e. 100-110° a 3-4 mm. e g. 95 di *2-metil-2-dimetilammino-1,3-propandiolo* (XXVII) p. e. 110-111° a 3 mm., p. f. 56°.

All'analisi:

	trov. % : N 10,66
per $C_6H_{15}O_2N$	calc. : 10,52

Il prodotto (XXVII) trattato con CH_3Br in soluzione acetonica dà il corrispondente *bromometilato* (XXVIII) p. f. 220-1° con dec. (comincia a sinterizzare a 210°).

All'analisi:

	trov. % : N 6,31
per $C_7H_{18}O_2NBr$	calc. : 6,14

Il bromometilato (XXVIII) per riscaldamento con anidride acetica, dopo allontanamento dell'eccesso di anidride, lascia un residuo che col tempo cristallizza. Il *diacetilderivato* (XXIX) cristallizza da alcool assoluto, p. f. 143-5°.

All'analisi:

	trov. % : N 4,60
per $C_{11}H_{22}O_4NBr$	calc. : 4,69

Trisiodometilato del β -dimetilamminopropionato di 2 metil-2-dimetilammino-1,3-propandiolo (Form. XIV).

Grammi 6,75 di 2 metil-2-dimetilammino-1,3-propandiolo, sciolti in 30 cm³ di CHCl₃ vengono saturati a freddo con HCl gassoso. Alla sospensione cloroformica del cloridrato separatosi si aggiungono g. 18,7 di cloruro dell'acido β -bromopropionico e si riscalda lentamente in b. m. per 12 ore, e poi ricadere per altre tre ore, sinchè tutto il solido è passato in soluzione. (A metà circa del tempo di riscaldamento si fa un'ulteriore, piccola aggiunta di cloruro dell'acido).

Allontanato il solvente nel vuoto, si ottiene un residuo vischioso che non accenna a solidificare nemmeno dopo molto tempo. Grammi 5,3 di questo residuo vischioso vengono sciolti in 15 cm³ di CHCl₃ e trattati con g. 7 di soluzione toluenica al 19% di (CH₃)₂NH. Dopo un giorno di riposo a temperatura ordinaria si filtra il precipitato cristallino costituito da una miscela di cloridrato e bromidrato di (CH₃)₂NH e si svaporano nel vuoto il cloroformio e il toluolo. Si riprende il residuo con poca acqua, si filtra, si fa una prima estrazione con etere in ambiente acido, si alcalinizza e si estrae nuovamente con etere. Quest'ultimo estratto eterico, seccato accuratamente su Na₂SO₄, viene liberato dal solvente, e il residuo oleoso viene trattato in soluzione acetonica, con un eccesso di CH₃ I. Si ottiene un precipitato cristallino che viene filtrato e purificato per trattamento con alcool assoluto a caldo, in cui è pressochè insolubile.

Il *trisiodometilato* (XIV) così ottenuto fonde con dec. a 170-3°. (Analisi in tabella).

Trisiodometilato dell' ϵ -dimetilamminocaproato di 2-metil-2-dimetilammino-1,3-propandiolo (Form. XV).

Grammi 5,3 di 2-metil-2-dimetilammino-1,3 propandiolo vengono trattati con g. 16 di ϵ -dimetilamminocaproato d'etile ⁽⁵⁾ in un palloncino di Claisen, munito di una colonnina di Vigreux, in presenza di un pezzettino di Na metallico. Si riscalda a 130° per circa 2 ore e mezza, mantenendo un vuoto residuo di 30-40 mm. in modo da allontanare per distillazione l'alcool etilico che si forma nella reazione. Dopo di che si distilla con un vuoto più spinto l'eccesso di ϵ -dimetilamminocaproato d'etile. Il residuo viene ripreso con poca acqua e la soluzione, salata fortemente con K₂CO₃, estratta con etere. L'estratto eterico dopo eliminazione del solvente viene distillato nel vuoto molto velocemente onde evitare decomposizioni. Si raccolgono due frazioni, la prima bollente nell'intervallo 137-170° a 1,5 mm. che si trascura e la seconda costituita da g. 6,5 di ϵ -dimetilamminocaproato di 2-metil-2-dimetilammino-1,3-propandiolo (XXX), p. e. 195-200° a 1,5 mm.

Grammi 3 di questo estere vengono trattati in soluzione acetonica con g. 6 di CH_3I . Si lascia a sè per 12 ore, si decanta via lo strato acetónico, si lava più volte con alcool assoluto il prodotto separatosi, che si abbandona infine in essiccatore su CaCl_2 .

Il *trisiiodometilato* (XV) è molto igroscopico e fonde a $183-4^\circ$ con dec. Per l'analisi è stato preparato anche il corrispondente tris-reineckato di formula bruta: $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{O}_4\text{N}_{21}\text{S}_{12}\text{Cr}_3$ (Analisi in tabella).

Tetraiodometilato del succinato di 1,3 (N-N'-tetrametildiammino-2-propanolo) (Form. XVI).

Si sciolgono in 30 cm^3 di etere anidro g. 7 di 1,3 (N-N'-tetrametildiammino)-2-propanolo, si aggiungono g. 5 di piridina anidra, e si fanno gocciolare nella soluzione g. 4 di cloruro di succinile sciolti in 20 cm^3 di etere anidro. La reazione è fortemente esotermica. Terminata l'aggiunta del cloruro si scalda su b. m. per 30', si filtra il solido separatosi, e si distilla il filtrato nel vuoto, allontanando così l'etere e la piridina in eccesso.

Il residuo distillato e successivamente ridistillato nel vuoto fornisce una frazione p. e. $152-5^\circ$ a $0,8\text{ mm.}$, costituita dal *succinato di 1,3 (N-N'-tetrametildiammino)-2-propanolo* (XXVI) liquido vischioso, lievemente colorato in giallo.

Una soluzione alcoolica assoluta di tale estere vien fatta reagire in tubo chiuso a 60° per 48 ore con un eccesso di CH_3I . Si ottiene così il *tetraiodometilato* (XVI), aghetti soffici da alcool dil. fondenti a $255-60^\circ$ con dec. (iniziano a sinterizzare intorno a 235°).

Per l'analisi è stato preparato il corrispondente tetra-reineckato di formula bruta $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{O}_4\text{N}_{28}\text{S}_{16}\text{Cr}_4$ (Analisi in tabella).

Le varie determinazioni microanalitiche sono state eseguite dalla Dott. Margherita Marzadro e dalla Dott. Anna Maria Pirelli che qui ringraziamo sentitamente.

Roma, Istituto superiore di sanità - Laboratorio di Chimica terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) R. R. RENSHAW, J. C. WARE, J. Am. Soc. 47, 2989, (1925).
- (²) P. RUGGLI, E. GASSENMEIER, Helv. Chim. Acta, 22, 501 (1939).
- (³) Sulle diammidi VI e XXII era già stato riferito da R. FUSCO, V. ROSNATI, F. BOVET-NITTI, D. BOVET, in una comunicazione riassuntiva al VI Congresso Nazionale di Chimica (Milano, Settembre 1950). Le loro sintesi e proprietà farmacologiche sono state recentemente descritte anche da A. P. PHILLIPS, Science, 112, 536, (1950).

(⁴) M. SENKUS, J. Am. Chem. Soc. 67, 1515, (1945).

(⁵) Preparato secondo R. FUSCO, G. PALAZZO, S. CHIAVARELLI, D. BOVET, questa Gazzetta, 79, 846 (1949).

(⁶) R. FUSCO, G. PALAZZO, S. CHIAVARELLI, D. BOVET, Nota III, questa Gazzetta, 79, 129, (1949).

(⁷) R. FUSCO, G. PALAZZO, S. CHIAVARELLI, D. BOVET, Nota IV, questa Gazzetta, 79, 836, (1949).

(⁸) V. ROSNATI, Nota V, questa Gazzetta, 80, 663, (1950).

(⁹) R. B. BARLOW, H. R. Ing. - Brit. J. Pharmacol. Chemother, 3, 298 (1948).

W. D. M. PATON, E. E. J. ZAIMIS - Brit. J. Pharmacol. Chemother, 4, 382 (1949).

(¹⁰) Cogliamo qui l'occasione per fornire i dati farmacologici relativi a due prodotti descritti in questa nota: l'amminodialcol quaternario XXVIII e il suo diacetilderivato XXIX, che sono stati confrontati nei loro effetti muscarinici sulla pressione arteriosa del cane con la colina e l'acetilcolina rispettivamente.

Gli effetti ipotensivi del derivato XXVIII si manifestano alla dose limite di circa 1 mg per kg (via endovena). Esso mostra un'attività muscarinica circa 10 volte inferiore a quella della colina e scarse proprietà ipertensive (nicotiniche). Pare che in questo caso l'acetilazione delle due funzioni alcooliche non porti ad alcun aumento dell'attività muscarinica, così che il diacetilderivato XXIX mostra un'azione ipotensiva più breve e leggermente inferiore nei confronti di quella dell'amminodialcol XXVIII.

(¹¹) J. WALKER, J. Chem. Soc. 1305 (1940).

(¹²) Sulla preparazione del clorocarbonato di colina vi sono alcuni cenni in un brevetto americano. Vedi C. A. 40, 1874 (1946).

(¹³) Preparato secondo INGOLD, WEAVER, J. Chem. Soc., 127, 381, (1925).
