

33. Vittorio ROSNATI. — Ricerche sui curari di sintesi. - Nota V.
Diesteri di metil-colina (*).

Riassunto. — Vengono sintetizzati alcuni esteri alifatici (succinati) e aromatici (tereftalati) di trialchiletanolammonio, recanti, uno e due metili in ramificazione nella catena dell'amminoalcol e ne viene raffrontata l'attività curarica con quella dei corrispondenti termini non ramificati.

Résumé. — Quelques éthers des séries aliphatique (succinates) et aromatique (téréphthalates) de l'ammonium trialcyléthanolique) ont été synthétisés. La chaîne de l'alcool aminé porte en ramification un ou deux groupes méthyle. Leur activité curarisante a été comparée avec celle des termes correspondants non ramifiés.

Summary. — Some aliphatic esters (succinates) and aromatic esters (terephthakates) of trialkylethanolammonium were synthesized, which show one or two methyl groups in the ramification of the aminoalcohol chain; the curare-like activity of these compounds is compared with that of the corresponding non-ramified products.

Zusammenfassung. — Es wurden einige aliphatische Ester (Succinate) und aromatische Ester (Terephthalate) des Trialkylethanolammoniums synthetisiert, deren Aminoalkolkette sich mit ein oder zwei Methylgruppen verzweigt. Die Curarewirkung dieser Verbindungen wird mit den entsprechenden nicht verzweigten Substanzen verglichen.

Nel quadro delle ricerche sulle relazioni tra struttura chimica ed attività curarica di composti a due funzioni ammoniche quaternarie, si riferisce in questa nota su una serie di nuovi esteri di colina mono- e dimetilate.

Richiamandoci brevemente agli studi precedenti, ricordiamo l'elevata azione curarica degli esteri della colina con gli acidi alifatici bicarbossilici, in particolare della succinilcolina, nella quale si associa all'intensa attività una breve durata di azione, a causa della facile idrolizzabilità del legame estere.

Lo studio degli esteri di colina ramificate, e particolarmente delle metil-coline, si presentava interessante sotto due diversi aspetti: l'uno puramente teorico riguardante l'effetto della ramificazione sull'attività

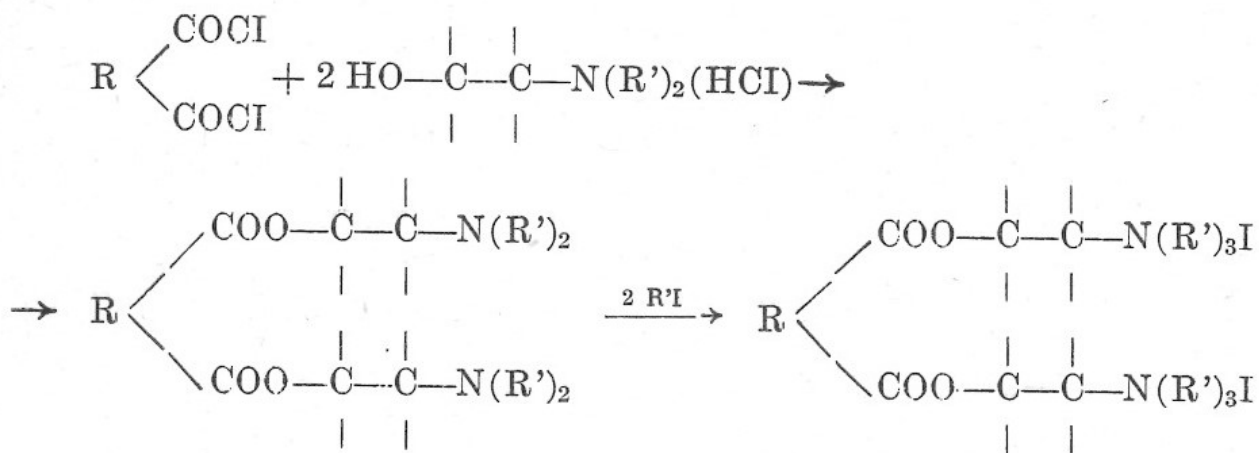
(*) Questo lavoro fa parte delle Ricerche sui curari di sintesi di R. FUSCO, G. PALAZZO, S. CHIAVARELLI, D. BOVET. v. questi Rendiconti, 12, 705 (1949), e Gaz., 79, 836 (1949). Nota IV.

farmacodinamica, l'altro applicativo, per la prevedibile minore idrolizzabilità, e quindi maggior durata di azione, di taluni di questi esteri ramificati.

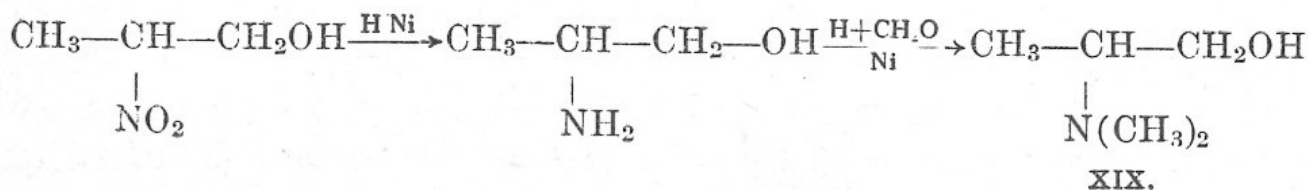
I nuovi composti che abbiamo sintetizzato ed esaminato sono raccolti nella tabella allegata e possono dividersi in due gruppi: l'uno comprende gli esteri succinici II, IV, VII e IX, rispettivamente della γ -omocolina, della β -metil, della α -metil, e dell' α -dimetil-colina; il secondo comprende gli esteri tereftalici XII, XIV, XVI e XVIII, rispettivamente dei seguenti amminoalcoli: iodoetilato di 3-dietilammino-propanolo-1, iodoetilato di 1-dietilammino-propanolo-2, iodometilato di 1-dimetilammino-propanolo-2 e tilammino-propanolo-2, iodometilato di 1-dimetilammino-propanolo-2 e iodoetilato di 2-dietilammino-propanolo-1.

La tabella comprende inoltre il bis-iodometilato del β -dimetilammino-butirrato del glicol X, isomero della succinil- α -metil-colina VII e che appartiene alla classe degli esteri di amminoacidi con alcoli bivalenti.

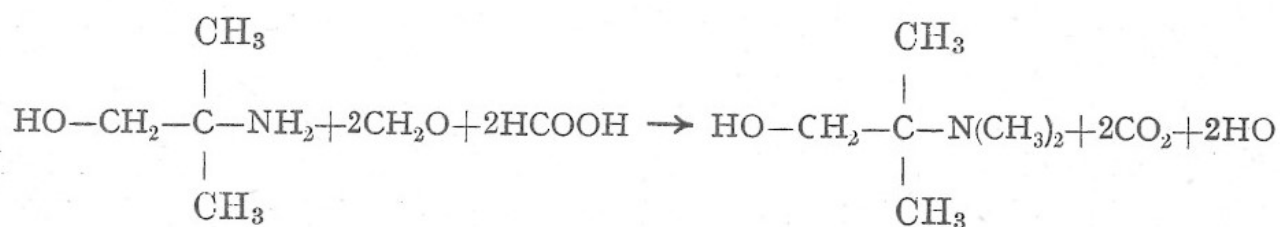
Per la preparazione dei vari esteri biquaternari II, IV, V, VII, IX, XII, XIV, XVI e XVIII, abbiamo seguito il metodo, precedentemente già descritto, di fare reagire il cloruro dell'acido (succinico e tereftalico) sopra i diversi amminoalcoli o i loro cloridrati, trasformando gli esteri biterziari così ottenuti (I, III, VI, VIII, XI, XIII, XV e XVII) nei corrispondenti iodoalchilati, secondo lo schema generale:



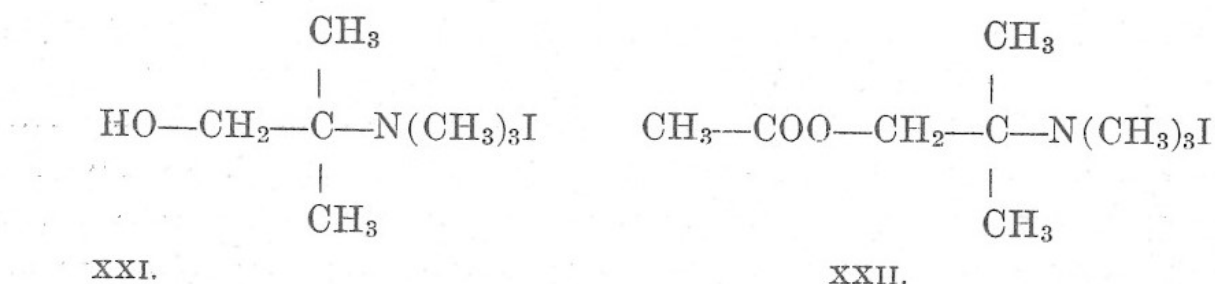
Dei vari amminoalcoli, tutti già noti escluso il 2-dimetilammino-2-metilpropanolo-1, alcuni furono ripreparati secondo i metodi già descritti in letteratura ⁽¹⁾, mentre per il 2-dimetil-amminopropanolo-1, già sintetizzato da Karrer ⁽²⁾, si è preferito seguire questo nuovo procedimento: per riduzione catalitica del 2-nitropropanolo-1, si è ottenuto il 2-amminopropanolo-1 che, sottoposto a nuova idrogenazione, in presenza di due mole di formaldeide, fornì con buone rese il prodotto cercato:



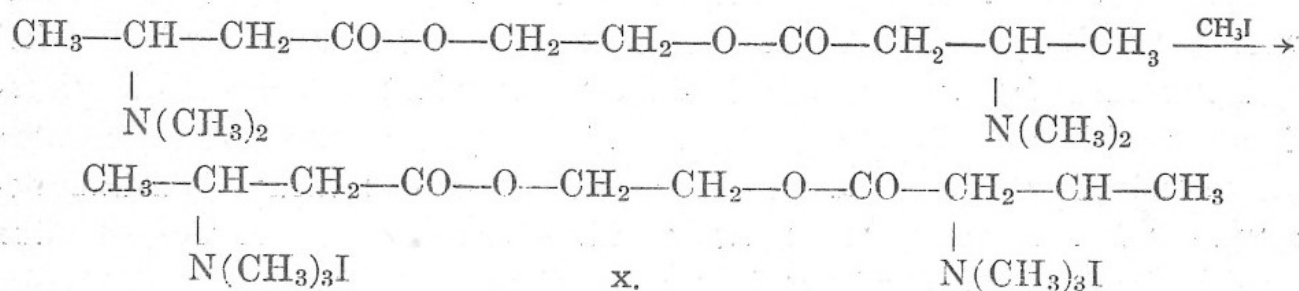
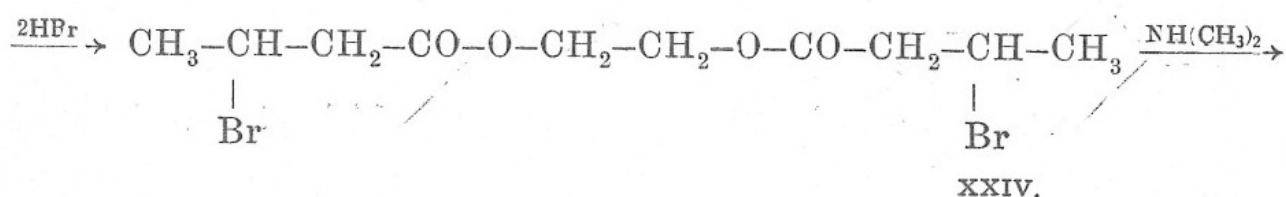
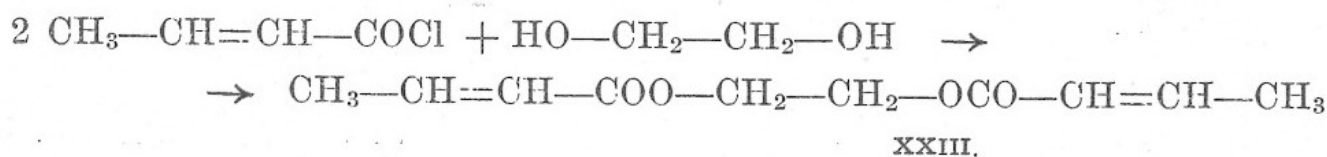
Il 2-dimetilammino-2-metil-propanolo-1 (form. xx), non ancora noto, è stato preparato facilmente e con rendimenti quasi teorici, applicando la reazione generale di Leuckart al corrispondente aminoalcol:



Di questo aminoalcol xx abbiamo pure preparato la colina xxi e l'acetilcolina xxii:



Alquanto laboriosa fu la sintesi del prodotto x al quale, dopo vari tentativi infruttuosi, siamo giunti per la seguente via:

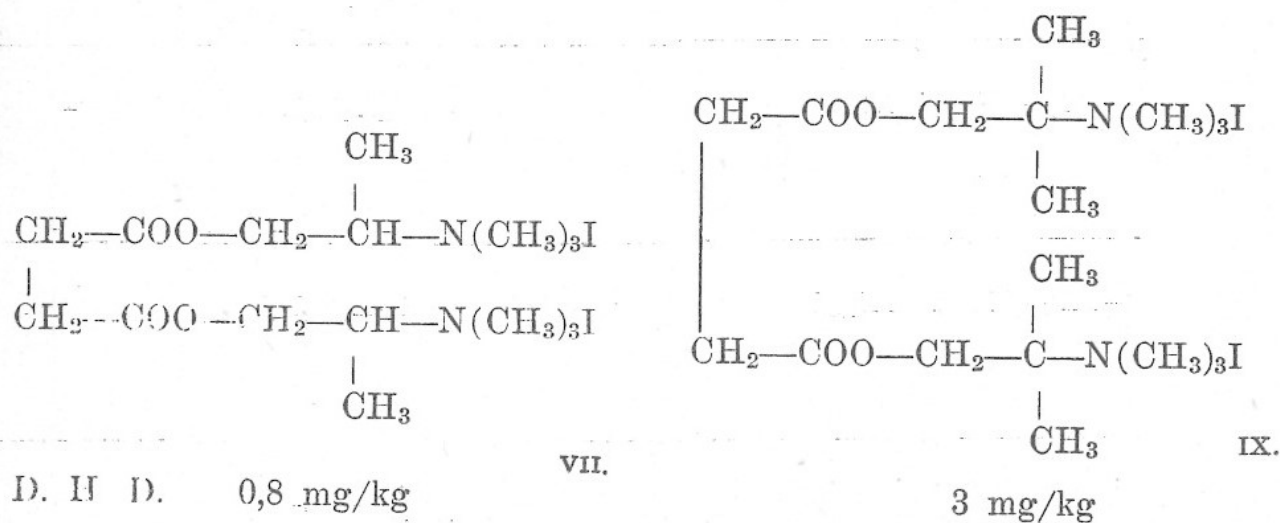
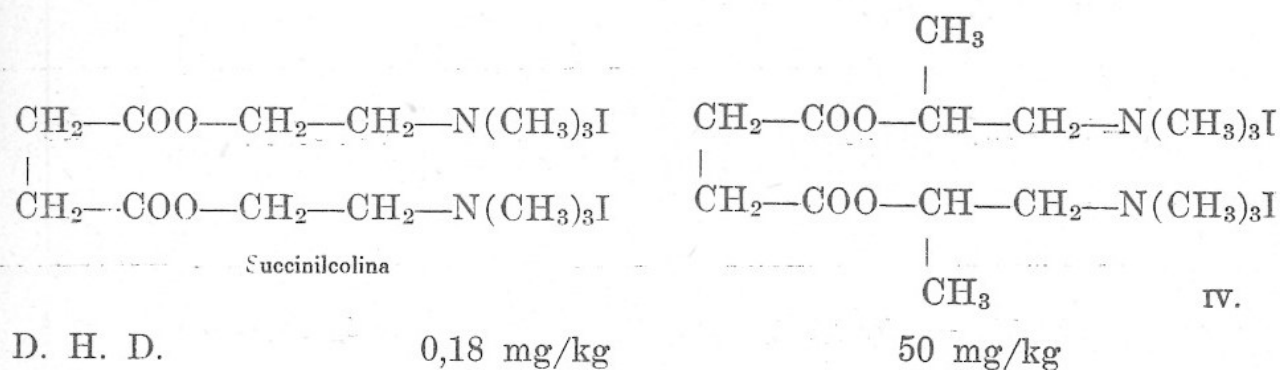


Passando ora all'esame dell'attività farmacodinamica dei vari prodotti, riassunta nei dati indicativi (dose « head-drop » sul coniglio espressa in mg/kg.) riportati in tabella, possiamo rilevare alcuni fatti salienti:

1) nella serie degli esteri alifatici la ramificazione nella catena della colina si traduce in una diminuzione dell'attività curarica. Nessuno infatti dei succinati delle varie coline riportati in tabella raggiunge la attività della succinilcolina (D.H.D. = 0,18 mg/kg).

In questa stessa serie degli esteri alifatici sembra avere grande importanza la posizione rispetto all'azoto del metile ramificato: se è in α esso agisce assai meno sfavorevolmente che se si trova in posizione β .

Questo fenomeno, che si riconnette probabilmente ai notevoli effetti provocati dall'introduzione di un metile nella molecola dell'acetilcolina (si confrontino le proprietà farmacologiche delle due acetil- α - e β -metilcoline) è chiaramente riconoscibile dal confronto fra le attività curariche delle quattro succinilcoline:



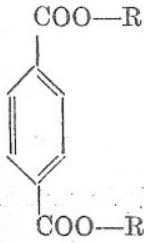
2) nella serie degli esteri derivanti da amminoacidi ramificati, non è evidentemente possibile trarre alcuna conclusione in base ai dati relativi all'attività curarica dell'unico composto di questa serie da noi sintetizzato x, la cui azione farmacodinamica sembra inoltre essere piuttosto complessa e non elettivamente curarica. Si può tuttavia notare che la regola generale da noi osservata per tutti i termini alifatici descritti in questa nota, per i quali la ramificazione deprime l'attività curarica, sembra essere valida anche per la classe degli esteri di amminoacidi, a cui appartiene il curaro di sintesi a più alta attività:

Formula	R =	Numero d'ordine	Formula bruta	P. F.
$\begin{array}{l} \text{CH}_2\text{---COO---R} \\ \\ \text{CH}_2\text{---COO---R} \end{array}$	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N(CH}_3)_2$	I	$\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2$	—
	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N(CH}_3)_3\text{I}$	II	$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2$	151°—3°
	$\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2\text{---N(CH}_3)_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	III	$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$	—
	$\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2\text{---N(CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	IV	$\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}_2$	235°
	$\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2\text{---N(CH}_3)_2\text{C}_2\text{H}_5\text{I} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	V	$\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}_2$	178°
	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH---N(CH}_3)_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	VI	$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$	—
	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH---N(CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	VII	$\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}_2$	213°—5°
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---C---N(CH}_3)_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	VIII	$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_2$	—
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---C---N(CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	IX	$\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}_2$	223°—5° dec.

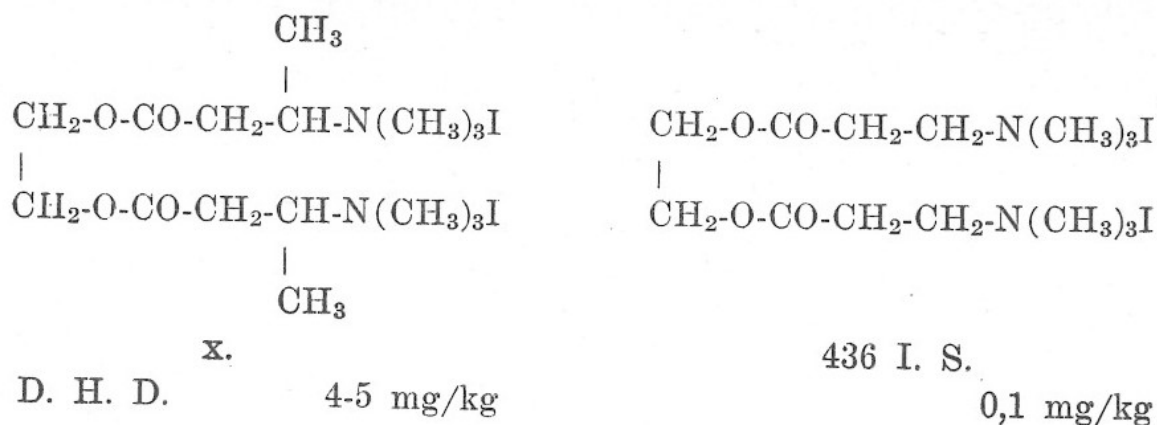
(*) Esperienze sul coniglio, via endovenosa. Valori espressi in mg/Kg - D. H. D. = dosi

P. E.	Analisi		Dati farmacologici	
	Trov. ‰	Calc. ‰	D. H. D.	Osservazioni
145°—6° 1,8 mm	N 8,99	8,80	—	
—	N 4,82	4,65	2	A 3 mg/kg. il coniglio muore
154° 5 mm	N 9,91	9,72	—	
—	N 4,78 I 44,56	4,39 44,36	> 50	A 50 mg/kg. leggeri disturbi
—	N 4,88	4,66	> 10	Fino a 10 mg/kg. nessun dist.
138°—9° 2—3 mm	N 9,63	9,71	—	
—	N 4,85 I 44,26	4,89 44,36	0,8	A 1,5 mg/kg. il coniglio muore
144°—7° 2—3 mm	N 8,96	8,85	—	
—	N 4,85	4,66	3	A 5 mg/kg. il coniglio muore

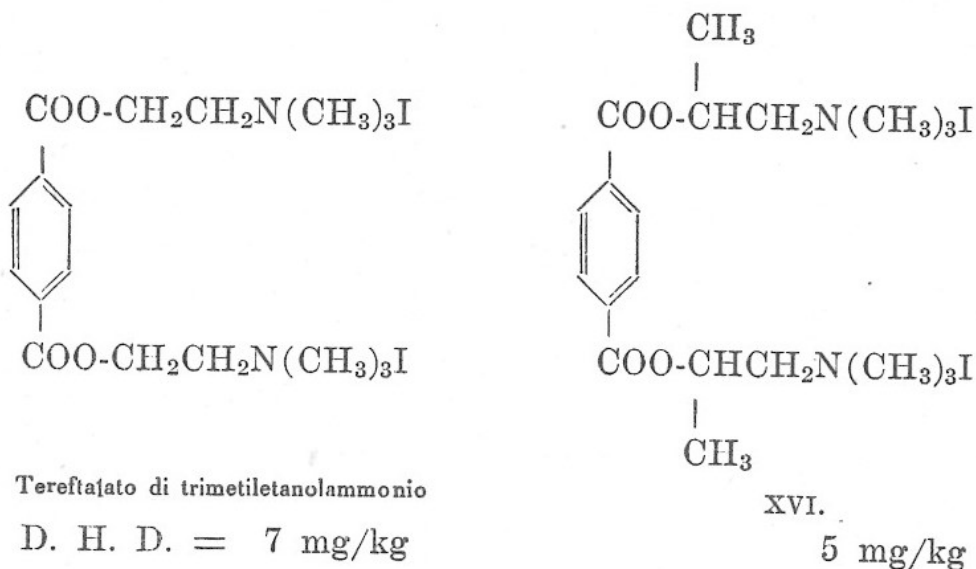
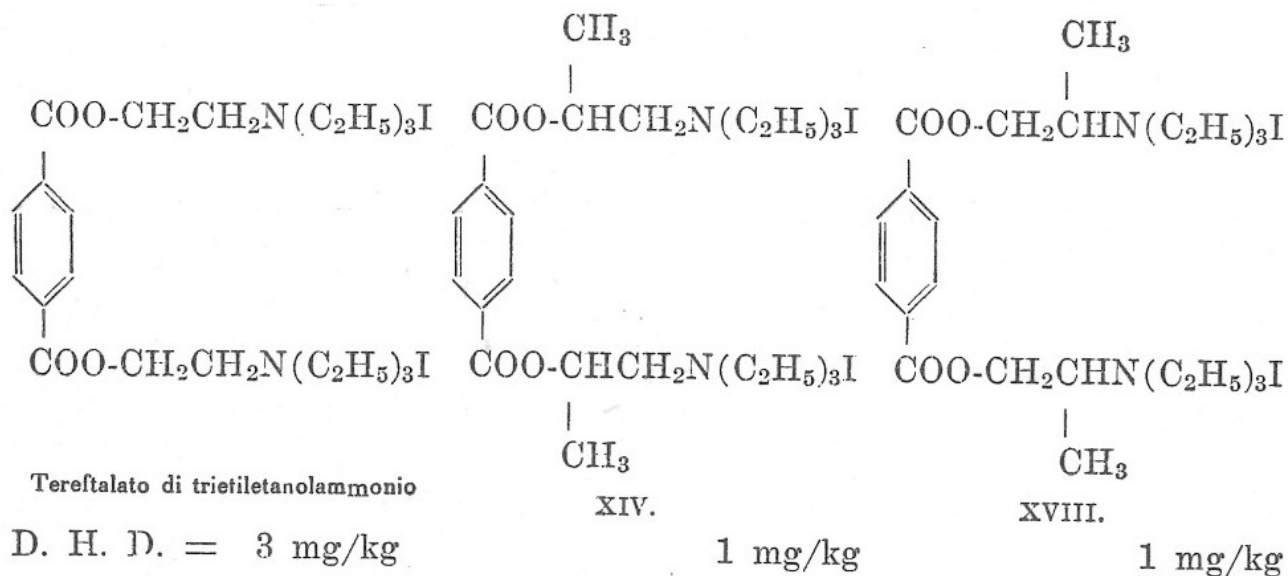
head drop.», secondo Holaday.

Formula	R =	Numero d'ordine	Formula bruta	P. F.
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		X	$\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}_2$	185°—7°
	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	XI	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2$	—
	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I}$	XII	$\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}_2$	220°—2°
	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	XIII	$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{N}_2$	—
	$-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{I}$ $ $ CH_3	XIV	$\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}_2$	199° dec.
	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	XV	$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$	—
	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	XVI	$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}_2$	252°
	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	XVII	$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{N}_2$	—
	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{I} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	XVIII	$\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}_2$	191°—5° dec.

P. E.	Analisi		Dati farmacologici	
	Trov. ‰	Calc. ‰	D. H. D.	Osservazioni
—	N 4,94	4,88	5	A 4 mg/kg. solo leggeri disturbi. La curarizzazione e la morte insorgono tardivamente (Dopo 5').
205°—9° 0,8 mm	N 7,43	7,14	—	
—	N 3,89	3,97	1	A 2 mg/kg. il coniglio muore.
208° 0,8 mm	N 7,12	7,14	—	
—	I 35,19	36,04	1	A 2 mg/kg. il coniglio muore. A 0,5 mg/kg. atassia.
205° 4 mm	N 8,07	8,32	—	
—	I 39,06	40,92	5	A 7 mg/kg. il coniglio muore.
186°—9° 1,5 mm	N 7,03	7,13	—	
—	N 3,92	3,97	1	A 2 mg/kg. il coniglio muore. A 0,5 mg/kg. atassia.



3) nella serie degli esteri aromatici, se si effettua un confronto fra i tereftalati di tri-etil- e tri-metil-etanolammonio, descritti nella prima di queste note (3) e i tereftalati delle due coline α - e β -metil-sostituite corrispondenti XIV, XVI e XVIII, si constata che la ramificazione nella catena della colina non solo non deprime ma, al contrario, provoca un sensibile incremento nell'azione curarica, indipendentemente dal fatto che la sostituzione di un idrogeno con un metile avvenga in α o in β all'atomo di azoto:



PARTE SPERIMENTALE

2-dimetilamino-propanolo-1 (form. XIX)

Grammi 85 di 2-nitropropanolo-1, preparato secondo HENRY (⁴) p. e. 73°-75° a 2-3 mm, disciolti in 200 cm³ di alcool assoluto e addizionati di g 10 di Ni-Raney, si introducono in autoclave da idrogenazione. Si caricano 100 atm. di idrogeno e si riscalda a 70° sino a cessato assorbimento (40' circa). La soluzione, filtrata dal catalizzatore, viene privata dell'alcool per distillazione a pressione ridotta: si raccolgono g 27 di una frazione p. e. 82°-90° a 20-25 mm (frazione di centro 86°-87°) e resta una abbondante coda più altobollente che viene trascurata. Il 2-amino-propanolo-1 (⁵) così preparato si scioglie in 100 cm³ di alcool, si addiziona di g 150 di formaldeide al 29%, g 3 di acetato sodico e si sottopone a idrogenazione in presenza di Ni-Raney per due ore a 60°-65° e 70 atm. La soluzione filtrata e privata dell'alcool per distillazione con colonna di Vigreux, viene fortemente salata con K₂CO₃, l'olio separatosi decantato e, dopo essiccamento su K₂CO₃, distillato a pressione ordinaria. Si ottengono g 22 di 2-dimetilamino-propanolo-1 p. e. 145°-147°. Analisi:

trov.% : N 13,04;
per C₅H₁₃ON cale : 13,59.

2-dimetilamino-2-metil-propanolo-1 (form. XX).

Grammi 63 di 2-amino-2-metil-propanolo-1 (Eastman Kodak) si scaldano a ricadere con g 155 di soluzione acquosa di CH₂O al 30% e g 125 acido formico all'85%, fino a cessazione dello sviluppo gassoso. Si alcalinizza la soluzione con KOH solida e si sala con K₂CO₃. o strato oleoso, unito all'estratto etero delle acque madri, viene seccato su K₂CO₃ e distillato a pressione ordinaria. Resa g 64 di prodotto p. e. 159°-161°. Analisi:

trov.% : N 11,82;
per C₆H₁₅ON cale. : 11,95.

Per trattamento con ioduro di metile fornisce l'*iodometilato* corrispondente (form. XXI) p. f. 237°-8° (dec.) dall'alcool. Analisi:

trov.% : N 5,40;
per C₇H₁₈ONI cale. : 5,40.

L'iodometilato XXI bollito a ricadere per 20' con anidride acetica, lascia separare per raffreddamento l'*acetilderivato* (form. XXII) p. f. 194°-5° (dec.) da anidride acetica. Analisi:

trov.% : N 4,37;
per C₉H₂₀O₂NI cale. : 4,65.

SUCCINATI E TEREFTALATI DEI DIALCHILAMMINOALCOLI
(form. I, III, VI, VIII, XI, XIII, XV, XVII).

Dei vari procedimenti già descritti in precedenza ⁽⁶⁾, sono stati in questo caso adottati i seguenti: 1) trattamento del cloruro acido con lo aminoalcool libero, in soluzione toluenica o benzenica, a ricadere per parecchie ore; 2) trattamento del cloruro acido con il cloridrato dell'aminoalcol in soluzione cloroformica a ricadere.

Il primo procedimento, applicato soltanto agli aminoalcoli recanti una funzione alcoolica secondaria, ha dato in generale rendimenti inferiori a quelli ottenuti col secondo metodo, che è stato utilizzato per le reazioni con gli aminoalcoli ad ossidrile primario.

A titolo d'esempio riportiamo la preparazione del *succinato di β-metil-β-dimetil-aminoetanolo* (form. VI) per la seconda procedura:

Grammi 10,3 (0,1 mol) di β-metil-β-dimetilaminoetanolo, sciolti in 30 cm³ di cloroformio, si saturano di HCl gassoso, si addizionano di g 8,7 (0,05 mol più un leggero eccesso) di cloruro di succinile e si bolle il tutto a ricadere per 8 ore. Allontanato il solvente nel vuoto, si riprende con acqua ghiacciata, si acidifica con HCl, si estrae l'insolubile con etere, e si alcalinizza fortemente con K₂CO₃ lo strato acquoso, che viene ripetutamente estratto con etere. Per distillazione nel vuoto, dopo essiccamento su K₂CO₃ ed allontanamento del solvente, si ottengono g 7 di prodotto p. e. 138°-9° a 2-3 mm.

In modo perfettamente analogo si opera secondo il primo procedimento avendo cura di addizionare il cloruro acido alla soluzione della base, dapprima con raffreddamento, e scaldando poi lungamente fino a cessazione dello sviluppo gassoso.

ESTERI BIQUATERNARI
(form. II, IV, V, VII, IX, XII, XIV, XVI, XVIII)

La reazione degli esteri poc'anzi descritti con ioduro alchilico è stata condotta con due diverse modalità; per le basi metilate all'azoto, che sono assai reattive, l'addizione di alogenuro alchilico (CH₃I, C₂H₅I) è stata fatta a freddo, in soluzione acetonica, stante anche la scarsa solubilità in questo solvente dei rispettivi sali biquaternari, che dopo breve tempo si separano con resa praticamente quantitativa. I prodotti ottenuti sono stati generalmente cristallizzati dall'alcol. Per le basi etilate all'azoto, che vennero fatte reagire con C₂H₅I, fu necessario riscaldare la miscela dei due reattivi, contenente un eccesso di ioduro, in tubo chiuso a 100° per molte ore. Aperto il tubo si decantava lo strato di alogenuro non reagito,

e la massa vischiosa di iodoetilato veniva ripresa con alcol assoluto per provocarne la cristallizzazione. La purificazione finale era raggiunta per ricristallizzazione da alcol assoluto.

CROTONATO DEL GLICOL
(form. XXIII)

Una mole di glicol etilenico, disciolta in due moli di piridina anidra, si addiziona lentamente a due moli di cloruro di crotonile diluito in benzolo anidro. Si scalda alla fine per due ore in bagno d'olio a 120°, si elimina il benzolo sotto vuoto, si riprende la massa vischiosa con acqua e la si porta lentamente in soluzione, dopo di che si estrae con etere. Dopo essiccamento su CaCl_2 ed eliminazione del solvente, si distilla a pressione ridotta. Si ottiene con basso rendimento un liquido vischioso incolore, di odore sgradevole caratteristico p. e. 107°-8° a 1-2 mm. Anche dopo nuova rettifica il prodotto contiene tracce di cloro organico. Analisi:

trov. % : C 59,86; H 7,17;
per $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ calc. : 60,60 7,12.

β -BROMOBUTIRRATO DEL GLICOL
(form. XXIV)

Grammi 14 di estere crotonico XXIII si aggiungono ad una soluzione di g 20 di HBr gassoso in 60 cm³ di acido acetico glaciale a 0°. Dopo 4 ore a 0° si satura nuovamente con HBr gassoso e si lascia stare per 16 ore a temperatura ordinaria. Si versa in ghiaccio, si estrae in etere, si lava con acqua, con carbonato sodico, e ancora con acqua. Alla distillazione si ottengono g 11 di prodotto p. e. 141°-2° a 0,7 mm. Analisi:

trov. % : Br 44,70;
per $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Br}_2$ calc. : 44,40.

L'estere XXIV reagisce con la trimetilamina benzenica quantitativamente nel senso di eliminare due mol di HBr (che si ritrovano come bromidrato di trimetilammonio) rigenerando il crotonato del glicol. Non si riuscì pertanto a giungere per questa via al composto finale x.

Dopo varie prove infruttuose, si è riusciti ad ottenere, per azione della dimetilamina benzenica a freddo, una piccola quantità di β -dimetilaminobutirrato del glicol ancora impura, che è stata direttamente trattata con CH_3I .

Il composto biquaternario x venne quindi purificato per cristallizzazione dall'alcool fino a p. f. costante. (Analisi e p. f. in tabella).

Ringrazio i professori R. Fusco e D. Bovet per l'interesse con cui hanno seguito questo lavoro e per i loro preziosi consigli.

La dott. M. Marzadro ha seguito le determinazioni microanalitiche.

Roma, Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Chimica terapeutica, 29 aprile 1950.

BIBLIOGRAFIA

(¹) L'1-dimetilamino- e l'1-dietilamino-propanolo-2 furono ottenuti per azione dell'ammina secondaria sull'ossido di propilene secondo GOLDFARB [J. Am. Chem. Soc., 63, 2280 (1941)].

Il 2-dietilammino-propanolo era un prodotto Eastman Kodak.

(²) Helvetica chim. Acta, 5, 477 (1922).

(³) R. FUSCO, G. PALAZZO, S. CHIAVARELLI e D. BOVET, questa Gazzetta, 78, 511 (1948).

(⁴) Chem. Zentr., II, 337 (1897).

(⁵) Il d,l-alanilolo era già stato preparato da KARRER con rese molto basse per riduzione secondo BOUVEAULT dell'N-acetil-d,l-alaninestere. Cfr. Helvetica chim. Acta, 4, 98 (1921).

(⁶) R. FUSCO, G. PALAZZO, C. CHIAVARELLI e D. BOVET, questa Gazzetta, 79, 129 (1949).
