

47. Aldo CALO' e Olga MARIANI MARELLI. — Nuovi sali dell'acido undecilenico (*).

Riassunto. — Si descrivono i metodi di preparazione ed i caratteri di alcuni nuovi sali dell'acido undecilenico, che possono prestarsi ad applicazioni farmaceutiche.

Essi sono: l'undecilenato neutro di mercurio $(C_{11}H_{19}O_2)_2Hg$, massa cerosa bianca, semisolida; l'undecilenato basico di bismuto $C_{11}H_{19}O_2BiO$, polvere bianca insolubile in acqua e nei solventi ordinari; l'undecilenato neutro di alluminio $(C_{11}H_{19}O_2)_3Al$, massa amorfa solubile in etere e negli oli grassi.

Résumé. — Les A.A. décrivent les méthodes de préparation et les caractéristiques de quelques nouveaux sels de l'acide undécylénique pouvant se prêter pour des applications pharmaceutiques.

Ces sels sont les suivants:

L'undécylénate neutre de mercure $(C_{11}H_{19}O_2)_2Hg$, qui représente une masse cireuse blanche, semi-solide; l'undécylénate basique de bismuth $C_{11}H_{19}O_2-BiO$, qui est une poudre blanche insoluble dans l'eau et dans les solvants ordinaires; l'undécylénate neutre d'aluminium $(C_{11}H_{19}O_2)_3Al$, masse amorphe soluble dans l'éther et dans les huiles grasses.

Summary. — Preparation and characteristics of some new salts of the undecylenic acid are described. They could be useful for pharmaceutical purposes.

The following compounds were synthesized: neutral mercury undecylenate $(C_{11}H_{19}O_2)_2Hg$, a white, waxy, half-solid mass; basic bismuth undecylenate, $C_{11}H_{19}O_2-BiO$, a white powder, insoluble in water and the usual solvents; neutral aluminium undecylenate, $(C_{11}H_{19}O_2)_3Al$, an amorphous mass, soluble in ether and fatty oils.

Zusammenfassung. — Es werden die Darstellung und die Eigenschaften einiger neuer Salze der Undecylensäure beschrieben, die für pharmazeutische Verwendung in Frage kommen.

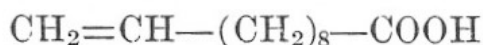
Es handelt sich um: neutrales Quecksilberundecylenat $(C_{11}H_{19}O_2)_2Hg$, eine halbsolide, wachsartige Masse; basisches Wismutundecylenat $C_{11}H_{19}O_2-BiO$, ein in Wasser und gewöhnlichen Lösungsmitteln unlösliches

(*) Presentato al VI Congresso Nazionale di Chimica e XXIII Congrès de Chimie Industrielle - Milano, 17-23 settembre 1950.

weisses Pulver; neutrales Aluminiumundecylenat $(C_{11}H_{19}O_2)_3Al$, amorphe, in Äther und fetten Ölen lösliche Masse.

E' relativamente recente l'introduzione in terapia dell'acido undecilenico, per il trattamento delle dermatomicosi superficiali e di alcune altre affezioni cutanee. L'acido undecilenico viene impiegato tanto libero che salificato, per applicazione esterna sotto forma di pomate o di polveri aspersorie (sale di zinco); viene anche somministrato per via orale in perle, oppure come sale di sodio o di magnesio, specialmente nel trattamento della psoriasi.

L'acido undecilenico ordinario o acido 10-undecenoico:



si ottiene, com'è noto, per distillazione dell'olio di ricino nel vuoto, insieme ad enantolo ⁽¹⁾ e ad acido poliundecilenico ⁽²⁾. L'acido undecilenico tecnico si presenta in generale come un liquido oleoso giallino; puro è incolore e cristallino, e fonde a 24°,5 ⁽¹⁾; a pressione ordinaria distilla con decomposizione a 275°, e a 165° a 15 mm ⁽³⁾.

I sali dell'acido undecilenico citati dalla letteratura sono: i sali di sodio e di potassio, che formano poltiglie cristalline semiliquide ⁽⁴⁾; i sali di rame (f. 232-234°) ⁽⁵⁾, di zinco (f. 115°-116°) ⁽⁵⁾ ⁽⁶⁾, di piombo (f. 80°) ⁽⁵⁾; il sale di bario $Ba(C_{11}H_{19}O_2)_2$, cristallizzato in fogliette, assai poco solubile in acqua ⁽⁷⁾; il sale di litio ⁽⁸⁾.

Vi sono in commercio preparazioni farmaceutiche che utilizzano anche il sale di magnesio, di cui peraltro non abbiamo trovato riferimento nella letteratura.

Ci è sembrato pertanto utile lo studio di alcuni nuovi sali dell'acido undecilenico, di possibile impiego farmaceutico, e particolarmente degli undecilenati di mercurio, di bismuto e di alluminio.

L'undecilenato di mercurio ci è parso interessante, perchè esso potrebbe sostituirsi nelle applicazioni terapeutiche all'oleato di mercurio, il quale viene ancor oggi impiegato sia per frizioni mercuriali, che come antisettico e antiparassitario in affezioni cutanee (tigna).

L'oleato neutro di mercurio $Hg(C_{18}H_{33}O_2)_2$ viene segnalato nella letteratura fin dal 1885 da TICHBORNE ⁽⁹⁾; in epoca recente la sua preparazione è stata descritta per doppio scambio fra sali di mercurio e oleato di potassio ⁽¹⁰⁾. Sotto il nome di oleato di mercurio si designano ancor oggi nelle

principali farmacopee delle soluzioni di ossido giallo di mercurio nell'acido oleico, con un titolo in HgO fino al 25%. Tali prodotti sono delle masse unguentacee di color bianco giallastro, di odore di acido oleico, assai poco solubili in alcool e in etere, facilmente solubili in benzolo, completamente negli olii grassi. Così descrive la Farmacopea Ufficiale VI ed. a pag. 234 un prodotto corrispondente all'88% di oleato neutro di mercurio o al 25% di ossido di mercurio.

La XIII ediz. (1947) della Farmacopea degli Stati Uniti ne dà, a pag. 314, un metodo di preparazione, per soluzione a temperatura non superiore a 50° di g 25 di HgO in g 75 di acido oleico; dopo soluzione completa si aggiunge ancora acido oleico fino a g 100 di peso.

Secondo la British Pharmacopœia 1948, l'«oleated mercury» deve contenere una quantità di mercurio equivalente al 20% di ossido giallo di mercurio (non meno di 19 e non più di 21); la sua preparazione si effettua tritutando 200 g di HgO con 50 g di paraffina liquida e aggiungendo 750 g di acido oleico; si riscalda a 50°, mescolando ogni tanto fino a soluzione completa; per raffreddamento si ottiene una massa unguentacea.

Anche la Farmacopea tedesca, supplemento 1941 (11), indica un metodo analogo di preparazione, secondo il quale a 250 g di HgO si aggiungono 250 g di alcool etilico e 750 g di acido oleico; dopo riposo di alcune ore, si riscalda la massa a 60° fino ad eliminazione dell'alcool.

Analogamente, anche per il bismuto e per l'alluminio abbiamo cercato nella letteratura i dati relativi ai rispettivi oleati.

Per quanto riguarda l'oleato di bismuto, le notizie riportate dalla letteratura sono alquanto vaghe; esso forma oggetto di un brevetto (12) per la preparazione di una emulsione oleosa iniettabile di bismuto, che si ottiene sciogliendo il sale di bismuto in etere, mescolando la soluzione eterea ben secca con olio di oliva, di mandorle o di paraffina, ed allontanando completamente l'etere a pressione ridotta.

Per l'oleato di alluminio, viene descritto da SCHÖN (13) un oleato neutro Al (C₁₈H₃₃O₂)₃, ottenuto per doppio scambio da soluzioni acquose di solfato di alluminio e di oleato di sodio, come massa gelatinosa poco solubile a caldo in etere e benzolo, quasi insolubile in alcool. Il prodotto è liquido a 120° (14).

PARTE SPERIMENTALE

Undecilenato di mercurio. — Per la preparazione dell'undecilenato di mercurio si sono seguiti due metodi: quello di far reagire l'ossido di mercurio giallo con l'acido undecilenico alla temperatura di 50°-60°, e quello per doppio scambio fra undecilenato di sodio ed un sale di mercurio.

Per il primo metodo, si mescolano intimamente a temperatura ordinaria le quantità stechiometriche di HgO e di acido undecilenico, che iniziano la reazione con leggero sviluppo di calore. Si mantiene poi la massa a 60° circa per un'ora. Rimangono sempre indisciolti dei grumi di HgO, poichè la pastosità della massa impedisce l'ulteriore reazione; per sciogliere tutto l'ossido di mercurio è necessario aggiungere un eccesso di acido undecilenico. In varie preparazioni, si è ottenuta sempre una massa semisolida unguentacea, bianca o lievemente giallina, con forte odore di acido undecilenico, assai poco solubile in alcool e in etere, più solubile in benzolo e cloroformio.

Nei prodotti ottenuti si è determinato il contenuto di Hg secondo il metodo della Farmacopea degli Stati Uniti XIII ediz. per l'oleato di mercurio (attacco del prodotto con acido solforico e nitrico in Kjeldahl, titolazione della soluzione opportunamente diluita con solfocianuro di ammonio N/10, in presenza di allume ferrico come indicatore).

Nelle diverse preparazioni è risultato sempre un contenuto di circa 25% di Hg, pari al 27% di HgO. Per l'undecilenato di mercurio neutro $\text{Hg}(\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_2)_2$ si calcola un contenuto di 35,37% di Hg, pari al 38,20% di HgO.

Quando si impieghi acido undecilenico purissimo, si ottiene un prodotto stabile alla luce e all'aria; quando invece si è impiegato acido undecilenico tecnico, a titolo più basso, si è ottenuta una massa più gialla, che diveniva più scura e progressivamente grigia specialmente alla luce; ciò evidentemente è dovuto all'azione riducente di alcune impurezze, come le tracce di enantolo.

La massa unguentacea è stata ripetutamente trattata con etere per asportare l'eccesso di acido undecilenico. Sul prodotto residuo, seccato nel vuoto, si è determinato nuovamente il mercurio: si è ottenuta una percentuale di 33,12 di Hg, che si avvicina quindi sensibilmente a quella teorica dell'undecilenato di mercurio. Il prodotto così purificato si presenta di consistenza cerosa notevolmente più solida che quella del prodotto grezzo.

Si è proceduto poi alla preparazione del sale neutro per doppio scambio fra un sale di mercurio e undecilenato sodico. Il doppio scambio fra cloruro mercurico e undecilenato sodico non dà buoni risultati, poichè il prodotto della reazione si idrolizza, ottenendosi delle miscele di consistenza pastosa. Risultati migliori si ottengono invece a partire dall'acetato di mercurio. Una quantità determinata di HgO si scioglie in lieve eccesso di acido acetico al 10%; a parte si scioglie la quantità corrispondente di acido undecilenico in poco alcool, e si neutralizza esattamente con NaOH N/2, indicatore fenolftaleina. Si mescolano le due

soluzioni, di acetato mercurico e di undecilenato di sodio, ottenendosi un precipitato bianchissimo in fiocchetti, che si filtra alla pompa e si lava con alcool diluito al 50%. Per compressione il prodotto si raggruma in una massa cerosa semisolida. Il rendimento è circa teorico. L'analisi ha dato i seguenti risultati:

trov. % : Hg 34,70
per $(C_{11}H_{19}O_2)_2Hg$ calc. : 35,37

Il prodotto è bianco, stabile all'aria e alla luce. Presenta i caratteri di solubilità già detti. Non ha un punto di fusione netto, ma rimane apparentemente immutato fin verso 80°, trasformandosi poi in una massa sempre più molle da 80° a 100°, e in un liquido trasparente verso 140° e oltre. Il solfuro sodico separa quantitativamente il mercurio come solfuro.

Undecilenato di bismuto. — Per la preparazione del sale di bismuto si è sperimentato il doppio scambio fra undecilenato sodico e nitrato di bismuto, in soluzione idroglicerica per evitare l'idrolisi.

Mescolando le due soluzioni, contenenti i due sali in proporzioni stechiometriche, si ottiene un precipitato bianco in fiocchetti, che si filtra poco agevolmente alla pompa perchè si riunisce in una massa vischiosa. Il prodotto si lava con acqua e glicerina, e poi con acqua. Essiccato nel vuoto, è un prodotto molle, vischioso, che odora fortemente di acido undecilenico. All'analisi dà un risultato concordante con il contenuto teorico di bismuto dell'undecilenato neutro:

trov. % : Bi 27,53
per $(C_{11}H_{19}O_2)_3Bi$ calc. : 27,54

Tuttavia, dai caratteri del prodotto e dalla sua parziale solubilità in etere, risulta evidente che si tratta di una miscela. Il prodotto è stato pertanto lavato a fondo con etere, con cui si è asportato dell'acido undecilenico libero; è rimasto indietro un prodotto solido, che all'analisi ha dato una percentuale di bismuto assai vicina a quella di un prodotto basico $C_{11}H_{19}O_2-BiO$.

Il risultato è stato infatti il seguente:

trov. % : Bi 52,04
per $C_{11}H_{19}O_3Bi$ calc. : 51,22

Prove di preparazione del sale neutro eseguite sostituendo una soluzione satura di mannite alla soluzione idroglicerica hanno condotto agli stessi risultati. Si è allora preparata una soluzione di nitrato di bismuto con

mannite, e se ne è neutralizzata la forte acidità per cauta aggiunta di soluzione di NaOH, in principio più concentrata, poi più diluita, finché il precipitato che si formava ad ogni goccia di alcali aggiunta, stentava a ridisciogliersi. A tale soluzione si è mescolata quella di undecilenato sodico. Si è ottenuta una scarsa quantità di un precipitato finemente diviso, che si è raccolto e lavato con qualche difficoltà. Dissecato aveva un colore giallino. All'analisi ha dato un risultato vicino a quello dell'undecilenato basico di bismuto:

trov. % : Bi 49,19
per $C_{11}H_{19}O_3Bi$ calc. : 51,22

Poiché la preparazione dell'undecilenato neutro di bismuto non ha condotto a buon risultato, si è studiato il modo di ottenere l'undecilenato basico puro e con buon rendimento.

Il doppio scambio in presenza di mannite o glicerina non conduce allo scopo se non si neutralizza previamente l'acidità della soluzione mannitica o glicerica di nitrato di bismuto. Quando si effettui tale neutralizzazione, dalle quantità stechiometriche di nitrato di bismuto e di undecilenato sodico calcolate per il sale basico, si ottiene un precipitato amorfo, bianchissimo, abbondante, che si filtra alla pompa, si lava e si secca a 60°. Il rendimento è circa teorico.

L'analisi ha dato i seguenti risultati:

sul prodotto seccato a 60° trov. % : Bi 50,17
sul prodotto seccato a 100° trov. % : Bi 50,71
per $C_{11}H_{19}O_3Bi$ calc. : 51,22

Il prodotto costituisce una polvere bianchissima, con lieve odore di acido undecilenico; seccato a 60° ritiene sempre un po' di umidità; seccato a 100° ingiallisce un poco; non fonde, nemmeno a temperature molto più elevate. E' praticamente insolubile in acqua, alcool, etere ed altri solventi organici

Undecilenato di alluminio. — Mescolando soluzioni acquose di undecilenato di sodio e di solfato di alluminio, in proporzioni stechiometriche, si ottiene la separazione di una sostanza bianca semisolida, che si raggruma in una massa di consistenza elastica. Separato per decantazione e lavato per quanto possibile con acqua, il prodotto si è seccato nel vuoto. Poiché si è dimostrato solubile in etere, lentamente a freddo, più rapidamente in etere caldo, si è effettuata la soluzione eterea del prodotto,

che si è filtrata ed evaporata. Il residuo, disseccato a 100°, è una massa vetrosa e trasparente.

L'analisi ha dato il seguente risultato:

trov. % : Al 4,79
per $(C_{11}H_{19}O_2)_3Al$ calc.: 4,68

Il prodotto è praticamente insolubile in acqua. E' solubile in etere e negli olii grassi. Quasi insolubile in alcool, benzolo, benzina o etere di petrolio.

Per riscaldamento si trasforma gradualmente in una massa semisolida che non presenta un punto di fusione netto. Le soluzioni eterie, evaporate sulla pelle, lasciano una pellicola aderente e trasparente. Ciò potrebbe riuscire utile in eventuali applicazioni terapeutiche del prodotto.

Roma, Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Chimica, luglio 1950.

BIBLIOGRAFIA

- (1) KRAFFT, Ber., 10, 2035 (1887).
 - (2) KRAFFT, loc. cit.; BRUNNER, Ber., 17, 2985 (1884).
 - (3) BRUNNER, Ber. 19, 2224 (1886).
 - (4) VORLÄNDER, Ber. 43, 3124 (1910).
 - (5) JEGOROW, Chem. Zentr., I, 934 (1915).
 - (6) Council on Pharmacy and Chemistry, J. Am. Med. Assoc., 140, 21 (1949).
 - (7) BECKER, Ber. 11, 1413 (1878).
 - (8) BECKER e JANCKE, Z. physik. Chem., 99, 272 (1921); Chem. Zentr., I, 499 (1923).
 - (9) J. 1449 (1885); cit. da Beilstein, Handb. der Org. Chemie IV ed., II, 466.
 - (10) FRIEDLÄNDER, Apotheker Zeitung, 44, 168; Chem. Zentr., I, 1965 (1929); cfr. DIETZEL e SEDLMEYER, Arch. Pharm. 226, 507 e Chem. Zentr., II, 2579 (1928).
 - (11) Cit. da LEBEAU et COURTOIS, Traité de Pharmacie Chimique, Masson, Parigi, 3^a ediz. (1946), II, 1036.
 - (12) HOFFMANN LA ROCHE & Co. D. R. P. 415 227; Chem. Zentr. II, 956, (1925).
 - (13) Ann., 244, 267 (1888).
 - (14) MEAD Mc COY, Chem. Zentr., II, 860 (1928).
-