RENDICONTI

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

VOLUME XVIII

ROMA: FONDAZIONE EMANUELE PATERNÒ
VIALE REGINA ELENA, 299 - ANNO 1955

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

DIRETTORE GENERALE

DOMENICO MAROTTA

CAPI DEI LABORATORI E DEGLI UFFICI

BIBLIOTECA: BRUNO MANZONE - *BIOLOGIA*: ANTONIO GALAMINI - *CHIMICA*: DOMENICO MAROTTA - *CHIMICA BIOLOGICA*: E. B. CHAIN (Inc.) - *CHIMICA TERAPEUTICA*: DANIELE BOVET - *FISICA*: GIULIO CESARE TRABACCHI - *INGEGNERIA*: EUSEBIO VACINO - *MICROBIOLOGIA*: GIUSEPPE PENSO - *PARASSITOLOGIA*: EZIO MOSNA - *SEGRETERIA DIDATTICA-MUSEO*: MASSIMO PANTALEONI - *UFFICI AMMINISTRATIVI E DEL PERSONALE*: ITALO DOMENICUCCI

CENTRO INTERNAZIONALE DI CHIMICA MICROBIOLOGICA: E. B. CHAIN F.R.S.

COMITATO SCIENTIFICO:

DOMENICO MAROTTA - *Presidente*

GIUSEPPE AMANTEA - GIOVAN BATTISTA BONINO - GIUSEPPE CARONIA - GIULIO COTRONEI - PIERO DI MATTEI - BASILIO FOCACCIA - GAETANO MARTINO - ENRICO PERSICO - ADOLFO QUILICO - SILVIO RANZI

FOTOGRAFIE, TAVOLE, DIAGRAMMI, DISEGNI

ESEGUITI DAI FOTOGRAFI E DISEGNATORI DELL'ISTITUTO

A. PICCIRILLI - A. PACELLI

DISEGNO NEL FRONTESPIZIO: FOCO A ROTA DI CARBONI ACCESI (1464)

1. Francesco Antonio BERTI. — **Su alcuni ammino-derivati del γ-butirro-lattone.**

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
BIBLIOTECA
INVENTARIO N. 50090

Riassunto. — Dato l'interesse biologico presentato dai composti naturali contenenti il sistema lattonico sono stati preparati dieci nuovi derivati del γ-butirro-lattone caratterizzati da una funzione amminica in α, sia legata direttamente al carbonio dell'anello lattonico sia facente parte di catene laterali.

Résumé. — Vu l'intérêt biologique que présentent les composés naturels contenant le système lactonique, on a préparé dix nouveaux dérivés de la γ-butyro-lactone caractérisés par une fonction aminique en α, soit directement liée au carbone de l'anneau lactonique, soit faisant partie de chaînes latérales.

Summary. — In view of the biological interest of natural compounds containing the lactone system, ten new derivatives of γ-butyrolactone were prepared, characterized by an amine function in α, either linked directly to the carbon of the lactone ring or forming part of the lateral chain.

Zusammenfassung. — Angesichts des biologischen Interesses der Lakton enthaltenden natürlichen Verbindungen wurden zehn neue Derivate von γ-Butyrolakton hergestellt, die durch eine Aminofunktion in α gekennzeichnet sind, die sowohl unmittelbar mit dem Kohlenstoff des Laktonrings verbunden ist wie auch einen Teil der Seitenketten bildet.

Numerose sostanze naturali, che possiedono attività farmacologiche notevoli (glucosidi cardiotonici, cumarine, alcaloidi, ecc.), hanno nella loro molecola un anello lattonico ([1]), il quale, pur senza dare ai composti che lo possiedono proprietà specifiche, influisce straordinariamente sulla loro attività, in quanto la sua rottura porta, in generale, ad una considerevole diminuzione dell'attività stessa.

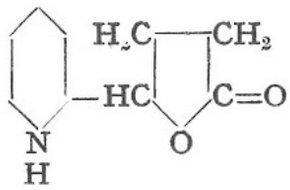
Pochissimi sono i lattoni sintetici che si sono imposti in medicina ed in particolare pochi sono gli amino-derivati di lattoni descritti in let-

ISTITUTO SUP. SANITÀ
UFF. CONSEGNATARIO
ZONE II CTG - INV. N.
42395

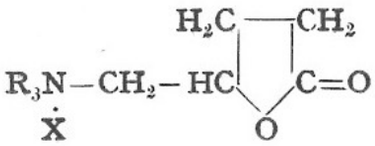
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
BIBLIOTECA
INVENTARIO N. 7857

teratura. Di questi ricorderemo soltanto quelli che, strutturalmente, si avvicinano ai composti riportati in questa nota:

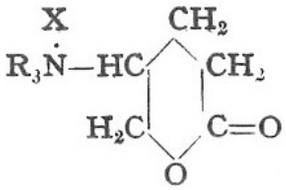
a) il γ-(α-piperidil)-γ-butirro-lattone, che possiede un'attività molto debole sull'utero isolato ed « in vivo » (2)



b) composti, simili all'acetil-colina, del tipo:

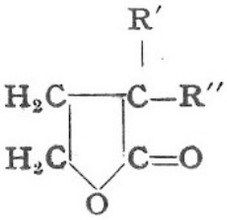


e del tipo



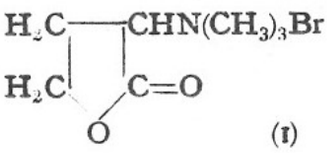
descritti da Le Bihan e coll. e da Rothstein e coll. (3).

Non sembra, tuttavia, che finora sia stata fatta una ricerca farmacologica sistematica e da un punto di vista generale, di amminoderivati di lattoni. Per questo si è voluto sintetizzare una prima serie di amminoderivati γ-lattonici, tutti sostituiti in posizione α, del tipo generale:

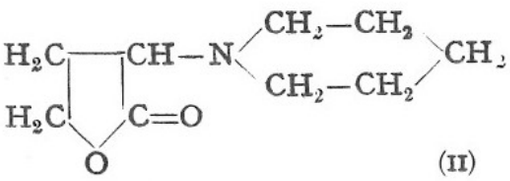


Per l'aspetto stesso del lavoro essenzialmente orientativo, sono stati scelti composti che differiscono assai fra di loro dal punto di vista strutturale e che, a seconda della natura dei radicali sostituenti, si possono suddividere in:

I) *Derivati dell'α-ammino-γ-butirro-lattone*:



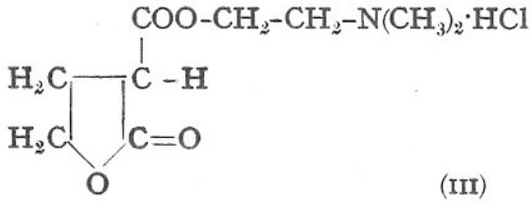
(I)



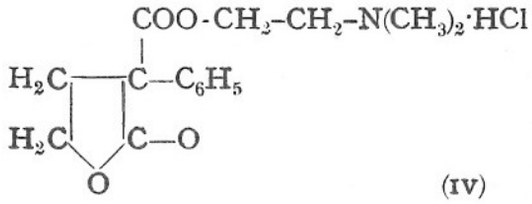
(II)

Questi due composti si riallacciano a quelli studiati da Le Bihan e da Rothstein (3).

II) *Esteri N-dimetilamminoetilici dell'α-carbossi-γ-butirro-lattone e dell'α-carbossi-α-fenil-γ-butirro-lattone*:



(III)

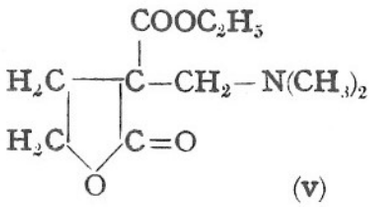


(IV)

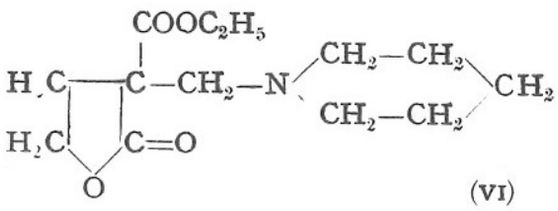
Questi due derivati sono stati preparati in quanto che la struttura del (IV) si avvicina a quella della « trasentina ».

Per studiare l'effetto provocato dall'introduzione di una catena dialchilamminoalchilica nell'anello butirro-lattonico, sono stati sintetizzati:

III) *Derivati α-N-dialchilamminometilici dell'α-carbetossi-γ-butirro-lattone*:



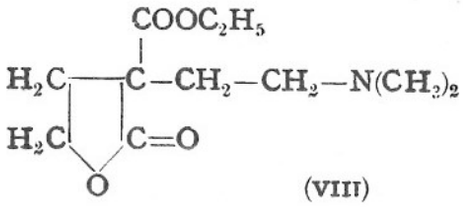
(V)



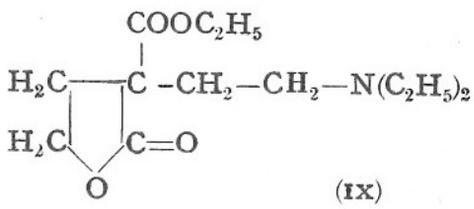
(VI)

Del (V) è stato ottenuto anche lo iodometilato corrispondente (VII).

IV) *Derivati α-N-dialchilamminoetilici dell'α-carbetossi-γ-butirro-lattone*:



(VIII)



(IX)

Di questi sono stati preparati anche i corrispondenti iodoalchilati, ma è stato possibile ottenere cristallizzato soltanto il derivato trimetilammonico (X).

I composti (I) e (II) sono stati preparati dall'α-bromo-γ-butirro-lattone, per azione diretta delle corrispondenti ammine in soluzione benzenica, approfittando della nota mobilità dell'atomo di bromo ([4]).

Per gli esteri (III) e (IV) si è applicata all'α-carbetossi- e all'α-carbetossi-α-fenil-γ-butirro-lattone la reazione di transesterificazione tra esteri ed alcoli, in presenza di tracce di sodio metallico, disciolto nell'amminoalcol ([5]). I due esteri così ottenuti sono liquidi assai viscosi, non distillabili, anche a pressione ridotta, senza decomposizione. Per questo sono stati analizzati sotto forma di cloridrati.

Per introdurre una catena dialchilamminometilica nell'α-carbetossi-γ-butirro-lattone (V e VI) è stata impiegata la reazione di Mannich. Questo risulta il primo esempio di applicazione della reazione di Mannich all'α-carbetossi-γ-butirro-lattone, seppure siano noti numerosi derivati così ottenuti di acidi alchilmalonici ([6]) e del malonato acido di etile ([7]).

Per introdurre il radicale dialchilamminoetilico in posizione α dell'α-carbetossi-γ-butirro-lattone, ne è stato preparato il derivato sodico in un solvente non polare (toluolo) e su questo si è fatta reagire la β-cloroetildialchilammina a caldo.

L'esame farmacologico dei composti qui descritti è tuttora in corso.

Nella tabella sono stati riuniti i dati più importanti dei composti riportati.

PARTE SPERIMENTALE

Bromometilato dell'α-dimetilammino-γ-butirro-lattone (I)

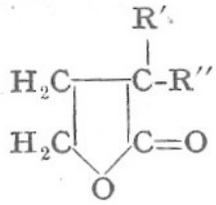
Ad una soluzione di g 8,2 (0,05 M) di α-bromo-γ-butirro-lattone ([8]) in 20 cm^3 di benzolo, sono stati aggiunti g 3 (0,05 M) di trimetilammina in soluzione benzenica. Dopo un leggero svolgimento di calore, la soluzione si è colorata in rosa e sono cominciati a precipitare cristalli che, dopo 24 ore di riposo a temperatura ambiente, sono stati raccolti su filtro alla pompa. Resa: g 8,0 (71,4%) in prodotto grezzo a p. f. 170-198°. Dopo quattro cristallizzazioni da etanolo (decolorazione con carbone animale) il p. f. era costante a 213-215°. All'analisi:

	trov. % :	Br 35,74;
per $C_7H_{14}O_2NBr$	calc. :	35,66.

α-N-piperidil-γ-butirro-lattone (II)

Ad una soluzione di g 8,2 (0,05 M) di α-bromo-γ-butirro-lattone in 50 cm^3 di benzolo anidro, in presenza di g 10 di carbonato di potassio anidro, sono stati aggiunti g 4,3 (0,05 M) di piperidina, a goccie e sotto forte agitazione. Si è sviluppata anidride carbonica e si è svolto calore. Dopo 6 ore di agitazione, la miscela è stata riscaldata a ricadere per due ore. La parte inorganica è stata filtrata e lavata con benzolo. Il prodotto è passato a 98-104° a 0,5 mm. Resa: g 3,0 (45,2%). $n^{23} = 1,4892$. All'analisi:

	trov. % :	N 8,24;
per $C_9H_{15}O_2N$	calc. :	8,28.

Numero		P. E.	P. F.	Analisi Calc.	Analisi Trov.	Resa ottenuta	n
I	R′=-N(CH$_3$)^{3}Br . . . . . R″=-H	—	213-215°	35,66% Br	35,74% Br	71,4%	—
II	R′=-N^{CH$_2$-CH$_2$}_{CH$_2$-CH$_2$}CH$_2$ . . . R″=-H	98-104° (0,5 mm)	—	8,28% N	8,24% N	45,2%	1,4892 (24°)
III	R′=-COO-CH$_2$-CH$_2$-N(CH$_3$)$_2$·HCl . R″=-H	—	135-137°	14,92% Cl	14,95% Cl	23,0%	—
IV	R′=-COO-CH$_2$-CH$_2$-N(CH$_3$)$_2$·HCl . R″=-C$_6$H$_5$	—	141-144°	11,30% Cl	11,47% Cl	16,9%	—
V	R′=-CH$_2$N(CH$_3$)$_2$ . . . . . R″=-COO·C$_2$H$_5$	106-107° (0,5 mm)	—	6,51% N	6,41% N	29,8%	1,4545 (22°)
VI	R′=-CH$_2$-N^{CH$_2$-CH$_2$}_{CH$_2$-CH$_2$}CH$_2$ . . R″=-COOC$_2$H$_5$	133-138° (0,5 mm)	—	5,49% N	5,30% N	20,8%	1,4743 (22°)
VII	R′=-CH$_2$-N(CH$_3$)$_3$.I . . . . R″=-COOC$_2$H$_5$	—	170-172° dec.	35,57% I	35,71% I	100,0%	—
VIII	R′=-CH$_2$-CH$_2$-N(CH$_3$)$_2$ . . . R″=-COOC$_2$H$_5$	110-115° (0,2 mm)	—	6,11% N	6,34% N	25,7%	1,4605 (20°)
IX	R′=-CH$_2$CH$_2$N(C$_2$H$_5$)$_2$ . . . R″=-COOC$_2$H$_5$	130-133° (0,5 mm)	—	5,44% N	5,46% N	56,4%	1,4622 (21°)
X	R′=-CH$_2$-CH$_2$-N(CH$_3$)$_3$.I . . . R″=-COOC$_2$H$_5$	—	155-157°	34.19% I	34,02% I	72,5%	—

Cloridrato dell'α-(N-dimetilamminoetil)carbossi-γ-butirro-lattone (III)

Ad una miscela di g 16 (0,1 M) di α-carbetossi-γ-butirro-lattone ([9]) e g 45 (0,5 M) di dimetilamminoetanolo si è aggiunto un pezzettino di sodio metallico ed il pallone è stato immerso per mezz'ora in un bagno d'olio previamente riscaldato a 145°. L'eccesso di dimetilamminoetanolo è stato distillato nel vuoto ed il residuo trattato con etere anidro. La piccola parte insolubile è stata filtrata ed alla soluzione eterea si sono aggiunti 20 cm^3 di etere saturo di HCl. Il prodotto, separatosi sotto forma di olio, è solidificato parzialmente dopo alcuni giorni di permanenza a bassa temperatura. L'etere è stato decantato ed il prodotto semisolido, seccato durante due settimane nel vuoto, è stato lavato con alcol assoluto. Resa: g 5,5 (23%) in prodotto grezzo, cristallino, a p. f. 114-117°, che, dopo quattro cristallizzazioni da pochissimo alcol assoluto, era costante a 135-137°. All'analisi:

	trov. % :	Cl 14,95;
per $C_9H_{16}O_4NCl$	calc. :	14,92.

Cloridrato dell'α-(N-dimetilamminoetil)carbossi-α-fenil-γ-butirro-lattone (IV)

La reazione fra g 11,4 (0,05 M) di α-carbetossi-α-fenil-γ-butirro-lattone ([10]) e g 45 (0,5 M) di dimetilamminoetanolo è stata condotta nel modo già descritto per (III). Dopo la solidificazione parziale del cloridrato, l'etere è stato decantato ed il prodotto disciolto nella quantità minima di alcol assoluto. Coll'aggiunta di piccole porzioni di etere alla soluzione si è provocata a poco per volta la formazione di un precipitato solido. Resa: g 2,6 (16,9%). P.f. 50-105°. Dopo tre cristallizzazioni da diossano il p.f. era costante: 141-144°. All'analisi:

	trov. % :	Cl 11,47,
per $C_{15}H_{20}O_4NCl$	calc. :	11,30.

α-N-dimetilamminometil-α-carbetossi-γ-butirro-lattone (V)

Una miscela di g 15,8 (0,1 M) di α-carbetossi-γ-butirro-lattone, g 8,1 (0,1 M) di cloridrato di dimetilammina e g 3 di triossimetilene è stata riscaldata nel vuoto in un palloncino di distillazione a circa 110°, per un'ora e mezza. Il prodotto è stato disciolto nella minima quantità di acqua e la soluzione, filtrata, è stata neutralizzata esattamente a pH 7 con idrossido di sodio diluito. L'olio separatosi è stato estratto con

etere. Il prodotto è distillato a 106-107° a 0,5 mm. Resa: g 6,3 (29,8%). $n^{22} = 1,4743$. All'analisi:

trov. %: N 6,41;
per $C_{10}H_{17}O_4N$ calc. : 6,51.

α-N-PIPERIDILMETIL-α-CARBETOSSI-γ-BUTIRRO-LATTONE (VI)

Il prodotto, preparato in maniera simile a quella descritta per (V) da g 15,8 (0,1 M) di α-carbetossi-γ-butirro-lattone, distilla a 133-138° a 0,5 mm. Resa: g 5,3 (20,8%). $n^{22} = 1,4743$. All'analisi:

trov. %: N 5,30;
per $C_{13}H_{21}O_4N$ calc. : 5,49.

IODOMETILATO DELL'α-N-DIMETILAMMINOMETIL-α-CARBETOSSI-γ-BUTIRRO-LATTONE (VII)

A g 1,0 (0,005 M) di α-N-dimetilamminometil-α-carbetossi-γ-butirro-lattone si è aggiunto g 1,0 (circa 0,01 M) di ioduro di metile. Dopo breve tempo è cristallizzato il prodotto, che è stato trattato con etere e filtrato. Resa quantitativa: 1,7 g. P.f. 164-167°, che, dopo due cristallizzazioni da metanolo era costante a 170-172°, con decomposizione. All'analisi:

trov. %: I 35,71;
per $C_{11}H_{20}O_4NI$ calc. : 35,57.

α-N-DIMETILAMMINOETIL-α-CARBETOSSI-γ-BUTIRRO-LATTONE (VIII)

Grammi 20,0 (0,14 M) di cloridrato di β-cloroetildimetilammina sono stati sciolti in 25 cm^3 di acqua. La soluzione è stata neutralizzata con g 25 di carbonato di potassio anidro, sciolto in 25 cm^3 di acqua. Si è estratto con quattro porzioni di etere, si è seccato e si è evaporato. Il residuo è stato sciolto in 50 cm^3 di toluolo. Questa soluzione è stata aggiunta ad una sospensione del sale sodico dell'α-carbetossi-γ-butirro-lattone, ottenuta agitando per alcune ore g 2,3 (0,1 M) di sodio metallico polverizzato e g 15,8 (0,1 M) di α-carbetossi-γ-butirro-lattone. Dopo avere riscaldato per quattro ore a 130°, la parte inorganica è stata filtrata ed il toluolo distillato.

Il prodotto è passato a 110-115° a 0,2 mm. $n.^{20} = 1,4605$. Resa: g 5,0 (25,7%). All'analisi:

trov. %: N 6,34;
per $C_{11}H_{19}O_4N$ calc. : 6,11.

α-N-DIETILAMMINOETIL-α-CARBETOSSI-γ-BUTIRRO-LATTONE (IX)

Il prodotto, ottenuto in modo simile a quello descritto per (VIII), da g 15,8 (0,1 M) di α-carbetossi-γ-butirro-lattone e da g 20 (0,11 M) di cloridrato di β-cloroetildietilammina, è passato a 130-133° a 0,5 mm. $n^{21} = 1,4622$. Resa: g 14,5 (56,4%). All'analisi:

	trov. % :	N 5,46;
per $C_{13}H_{23}O_4N$	calc. :	5,44.

IODOMETILATO DELL'α-N-DIMETILAMMINOETIL-α-CARBETOSSI-γ-BUTIRRO-LATTONE (X)

A g 5,0 (0,02 M) di α-N-dimetilamminoetil-α-carbetossi-γ-butirro-lattone, sciolto in 30 cm^3 di etere, si sono aggiunti g 3 (0,02 M) di ioduro di metile. Si è formato un olio, che, dopo alcuni giorni di riposo è solidificato. Resa: g 5,8 (72,5%). P. f. 130-150°. Per cristallizzazione dall'alcol è salito a 155-157°. All'analisi.

	trov. % :	I 34,02;
per $C_{12}H_{22}O_4NI$	calc. :	34,19.

Desidero ringraziare la dott.ssa M. Marzadro e la dott.ssa A. M. Pirelli che hanno eseguito le microanalisi.

All'Istituto Superiore di Sanità ed al Conselho Nacional de Pesquisas del Brasile, che mi ha conferito la borsa di studio, la mia riconoscenza.

Roma — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di chimica terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

(1) J. P. Fourneau - Pharmacie, Prod pharm 1: 126 e 154 (1943).
(2) K. Winterfeld e F. M. Holschneider - Arch. Pharm. 273: 308 (1935).
(3) H. Le Bihan, P. Rayet e M. Urbain - Arch. int. pharmacodyn. 79: 481 (1949); R. Rothstein K. Binovic e J. Delor - Compt. rend. 235: 1171 (1952).
(4) J. E. Livak, E. C. Britton, J. C. Vanderweele e M. F. Murray - J. Am. Chem. Soc. 67: 2219 (1945).
(5) R. Fusco, G. Palazzo, S. Chiavarelli e D. Bovet - G. 79: 134 (1949).
(6) C. Mannich e E. Ganz - Ber. 55: 3486 (1922).
(7) C. Mannich e K. Ritsert - Ber. 57: 1116 (1924).
(8) Preparato secondo J. E. Livak, E. C. Britton, J. C. Vanderweele e M. F. Murray - J. Am. Chem. Soc. 67: 2219 (1945).
(9) Preparato secondo W. Traube e E. Lehman - Ber. 34: 1976 (1901), con rese che, sebbene siano state tentate diverse modificazioni, non hanno mai superato il 24%.
(10) Per la preparazione di questo prodotto, sono stati sperimentati vari metodi, però solo quello descritto da G. S. Skinner - J. Am. Chem. Soc. 59: 323 (1937), ha dato luogo alla formazione del composto con rese oscillanti fra l'11 e il 19%.