

26. Aldo CALÒ. — Sali dell'acido nicotinico con basi ammoniche quaternarie.

Riassunto. — Si sono preparati tre nuovi sali dell'acido nicotinico con basi ammoniche quaternarie, e cioè i nicotinati di tetrametil- e di tetraetilammonio, e di trimetiletanolammonio (colina), che si prestano ad un eventuale impiego terapeutico.

I nuovi sali sono assai deliquescenti; i primi due si ottengono ben cristallizzati. In soluzione acquosa diluita presentano pH vicino a 7, si dissociano fortemente, e sono stabili nelle condizioni ordinarie di sterilizzazione, ciò che li rende adatti alla somministrazione per via parenterale.

Résumé. — On a préparé trois nouveaux sels de l'acide nicotinique avec des bases ammonium quaternaires, c'est-à-dire les nicotinates de tétraméthyl- et de tétraéthylammonium, ainsi que de triméthyléthanolammonium (choline), qui se prêtent à un éventuel emploi thérapeutique.

Ces nouveaux sels sont fort déliquescents; les deux premiers sont obtenus bien cristallisés. En solution aqueuse diluée ils ont un pH près de 7, se dissocient fortement et sont stables aux conditions ordinaires de stérilisation, ce qui les rend propres à l'administration par voie parentérale.

Summary. — Three new salts have been prepared of nicotinic acid with quaternary ammonium bases, namely the nicotinates of tetramethyl- and tetraethyl-ammonium, moreover of trimethyl-ethanol-ammonium (choline) which are suited for a possible therapeutic use.

These new salts are considerably deliquescent; the first two are obtained in good crystalline form. In diluted aqueous solutions they show a pH near 7, they are strongly dissociated and are stable under usual sterilisation conditions, so that they are suited for parenteral administration.

Zusammenfassung. — Es wurden drei neue Salze der Nikotinsäure mit quartären Ammoniumbasen dargestellt und zwar, die Nikotinate des Tetramethyl und Tetraäthylammoniums und Trimethyläthanol-ammoniums (Cholin), welche eventuell therapeutische Anwendung finden.

Die neuen Salze zerfließen äusserst leicht, die ersten zwei kristallisieren gut. In verdünnter wässriger Lösung weisen sie ein pH von ungefähr 7 auf, sind stark hydrolisiert und bei normaler Sterilisation stabil, wodurch sie zur parenteralen Verabreichung geeignet sind.

Dalla prima introduzione in terapia del formiato di tetrametilammonio ⁽¹⁾, tuttora in uso, l'interesse degli studiosi per le proprietà farmacologiche delle basi ammoniche quaternarie è andato sempre più aumentando.

Da lungo tempo è stato riconosciuto l'effetto curarizzante dei radicali tetraalchilammonici; in seguito si è stabilita per tali radicali una funzione parasimpatico-mimetica, a carattere eccitatorio, muscarinosimile, con azione periferica con punto di attacco gangliare ⁽²⁾.

I sali alchil-ammonici hanno trovato finora impiego terapeutico come tonici cardiaci e neuro-muscolari. Ad essi si è attribuito pure un effetto ricostituente, in relazione ad un'azione eccitante sul ricambio. Recenti ricerche di W. Ciusa ⁽³⁾, dirette a chiarire tali proprietà, non ancora del tutto spiegate, hanno dimostrato che alcuni composti ammonici quaternari, fra cui la colina, il formiato di tetrametilammonio e lo ioduro di metiltrietanolammonio, si comportano sotto l'influenza della vitamina B₁ come donatori di metili, e ciò in base alla quantità di acido nicotinico e di trigonellina escreti prima e dopo carico con aneurina e le sostanze sopra citate.

I sali di alchil-ammonio sono dotati di azione ipotensiva, notevole nella colina per la presenza del gruppo ossietilico e specialmente nei suoi esteri, fra i quali l'acetilcolina, che in forma di sale viene impiegata come potente ipotensivo e vasodilatatore.

La colina, quale eccitante vagale, è stata considerata come l'antagonista fisiologico dell'adrenalina. Il cloruro di colina si è proposto nel trattamento delle manifestazioni tubercolari, per l'influenza che spiega sul tasso di colesterina endogena; inoltre ha trovato applicazione in alcuni disturbi digestivi, per l'azione eccitante sui movimenti peristaltici dell'intestino.

Recentemente si è stabilito che la colina esercita sul fegato un'azione lipotropica e protettiva, da cui l'attuale impiego del cloruro di colina nelle cirrosi epatiche e nelle epatiti, a dosi generose. La colina è infatti poco tossica, poichè l'introduzione di una funzione alcoolica diminuisce molto la tossicità delle basi ammoniche quaternarie ⁽⁴⁾.

Le applicazioni terapeutiche dei radicali ammonici quaternari, a cui sommariamente si è accennato, hanno dato luogo alla preparazione di numerosi sali e derivati, in cui si è cercato di modificare, aumentare o indirizzare l'effetto terapeutico. Limitandomi ai sali, tralascerò la cita-

⁽¹⁾ VANZETTI, Boll. Chim. Farm., 45, 593 (1906).

⁽²⁾ D. BOVET e F. BOVET NITTI, Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif, Ed. S. Karger S. A., Bale (1948).

⁽³⁾ Il Farmaco, 2, 37 e 40 (1948); Acta Vitaminologica, 1, 1 (1947).

⁽⁴⁾ D. BOVET e F. BOVET NITTI, loc. cit.

zione di quelli inorganici ben noti e di alcuni organici, come l'acetato, il tartrato e l'ossalato di tetrametilammonio, che non presentano uno speciale interesse farmacologico.

Sono invece da citare quei sali in cui alla base quaternaria si accoppia un radicale acido dotato di particolare azione terapeutica. In epoca recente sono stati preparati da Mingoia ⁽⁵⁾ i cacodilati, i monometilarsinati ed i glicerofosfati di tetraetil- e di tetrametilammonio; da Sillani e Curti ⁽⁶⁾, il canfosulfonato di tetrametilammonio. Donatelli e Pratesi ⁽⁷⁾ hanno studiato il glicerofosfato di sodio e tetrametilammonio. Sono stati messi in commercio anche alchilbarbiturati di basi ammoniche quaternarie.

Ho pertanto pensato di salificare sia i gruppi tetrametil- e tetraetilammonico, sia un'altra base farmacologicamente interessante come la colina, con l'acido nicotinico o β -piridincarbonico, del quale sono ben note le importantissime proprietà, che in certi riguardi presentano qualche rapporto di analogia con quelle delle basi citate.

L'acido nicotinico, o niacina, possiede anzitutto le proprietà vitaminiche della sua amide, la nicotinamide o vitamina PP antipellagrosa, uno dei costituenti dei cofermenti indispensabili ai processi di ossidazione regolanti il metabolismo dei glucidi. Senza soffermarmi sul suo valore biologico, ricorderò che l'acido nicotinico, oltre che nel trattamento della pellagra o di altri disturbi da carenza di vitamina PP, viene impiegato attualmente in numerosi disturbi digestivi, per la sua azione sulla motilità e sulla secrezione gastrica; come vasodilatatore, si impiega nelle acrocianosi ed altri disturbi circolatori. L'acido nicotinico esplica anch'esso una funzione protettiva, ma non lipotropa, sul fegato; si è impiegato per aumentare la tolleranza ai sulfamidici, e per combattere la porfirinuria conseguente a intossicazioni barbituriche o saturnine, ad anemia perniziosa o cirrosi epatica.

Oltre ai numerosi derivati dell'acido nicotinico, e specialmente della sua amide, dotati di caratteristiche proprietà farmacologiche, e di cui non è mia intenzione di occuparmi qui, la letteratura riporta vari sali di interesse farmaceutico; fra di essi, sali con metalli, come quello di bismuto ⁽⁸⁾, e sali con basi organiche, fra cui gli alcaloidi della china ⁽⁹⁾, ed amine alifatiche, come dimetilglutamina, monoetanolamina, isobutano-

⁽⁵⁾ Ann. chim. applicata, 23, 104 (1933).

⁽⁶⁾ Boll. Chim. Farm., 74, 77 (1935).

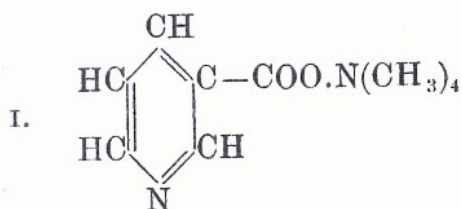
⁽⁷⁾ Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 12, 349 (1937).

⁽⁸⁾ DOWZARD e FLEXSER (The New York Quinine & Chemical Works), Brevetto U.S.A. 2.230.616; Am. chem. Abstracts, 35, 3390 (1941).

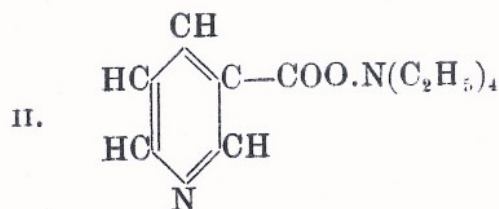
⁽⁹⁾ THOMAS, DOWZARD, FLEXSER, Brevetto U.S.A. 2.230.631; Am. chem. Abstracts, 35, 3390 (1941).

lamina, isopropanolamina, dietilaminopropanol, trietanolamina, ecc. Quest'ultimi sali sarebbero particolarmente adatti per l'uso terapeutico in soluzioni iniettabili ⁽¹⁰⁾.

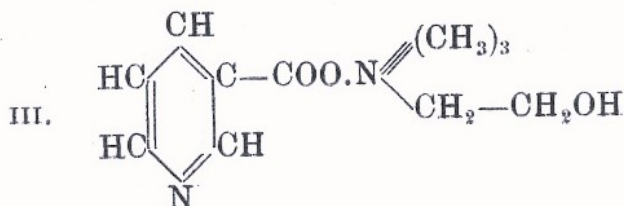
Ho dunque preparato i sali di tetrametilammonio, di tetraetilammonio e di trimetiletanolammonio (colina) dell'acido nicotinico, i quali corrispondono alle formule seguenti:



nicotinato di tetrametilammonio



nicotinato di tetraetilammonio



nicotinato di trimetiletanolammonio (colina)

Nella preparazione di questi sali si è seguito sia il metodo di far reagire il sale di argento dell'acido nicotinico, di facile ottenimento e di grande stabilità, con la quantità stechiometrica dello ioduro o del cloruro della base; sia il metodo della diretta neutralizzazione dell'acido con la base libera, ottenuta per azione dell'ossido di argento umido sull'alogenuro.

I sali, ottenuti indifferentemente con uno dei due metodi, sono incolori, stabili a 100° e molto deliquescenti; i sali di tetrametil- e di tetraetilammonio si ottengono, per evaporazione delle loro soluzioni, come masse sciroppose che si trasformano per lungo riposo in poltiglie di bei cristallini trasparenti; il sale di colina dà invece una massa incolore semisolida, che mostra solo una tendenza alla cristallizzazione.

I nuovi sali in soluzione acquosa presentano reazione neutra, con pH intorno a 7; in soluzione diluita sono fortemente dissociati negli ioni corrispondenti. Infatti, l'abbassamento crioscopico delle soluzioni acquose diluite è circa doppio di quello calcolato, da cui si deduce un valore molto elevato del grado di dissociazione.

Infine, per studiare la stabilità delle soluzioni acquose dei nuovi sali alle temperature generalmente usate per la sterilizzazione delle fiale per iniezioni ipodermiche, ho determinato il pH delle soluzioni all'1% infa-

⁽¹⁰⁾ MOORE (Abbott Laboratoires), Brevetto U.S.A. 2.233.419; Am. chem. Abstracts, 35, 3772 (1941).

lettate e sterilizzate in varie condizioni. Non si ottenne alcuna variazione sensibile del pH, dimostrandosi così la convenienza dell'impiego dei nuovi sali per via parenterale. Rimane da effettuare lo studio delle loro proprietà farmacologiche.

PARTE SPERIMENTALE

NICOTINATO D'ARGENTO

A g 13 di acido nicotinico, sospesi in acqua, si aggiunge a goccia a goccia soluzione 2N di idrossido di sodio in presenza di alcune gocce di soluzione di fenoltaleina, fino a colorazione rosea leggerissima, che si fa sparire per aggiunta di tracce di acido nicotinico.

Alla soluzione neutra di nicotinato di sodio così ottenuta si aggiunge a piccole porzioni la quantità stechiometrica (g 16,98) di AgNO_3 , disciolta in poca acqua, agitando. Si ottiene un voluminoso precipitato, che si filtra con aspirazione, ma per la sua vischiosità mal si presta ad essere lavato a fondo alla pompa. Per tale ragione è preferibile sospendere il precipitato in acqua impastandolo in mortaio, e rifiltrare. Tale operazione si ripete più volte, continuando a lavare alla pompa, fino ad allontanare tutto il nitrato alcalino.

Il precipitato ritiene molta acqua, ma può essiccarsi nel vuoto ed a 100° , poichè è singolarmente stabile. Le operazioni possono essere condotte comodamente alla luce, giacchè il nicotinato d'argento si colora lentamente in rosa-violaceo solo per prolungata esposizione alla luce diretta.

Il prodotto ha dato all'analisi:

trov. % :	Ag	47,09 ;
per $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2\text{N Ag}$ calc. :		46,91.

Il rendimento è quasi quantitativo; il lavaggio prolungato asporta però quantità apprezzabili del sale d'argento, il quale è leggermente solubile in acqua. Tale solubilità impedisce di servirsi del sale di Ag per la determinazione quantitativa dell'acido nicotinico nelle sue soluzioni. Si effettuarono a tale proposito delle prove sperimentali di precipitazione dell'acido nicotinico in soluzione neutra con un eccesso noto di sol. N/10 di AgNO_3 e rititolazione dell'eccesso di AgNO_3 nel filtrato od in una sua aliquota, secondo il metodo Volhard. I risultati ottenuti operando in diverse condizioni furono costantemente troppo bassi, ciò che fa escludere l'impiego di un simile metodo.

Nella bibliografia si riscontra un metodo proposto recentemente da Redondo de Carvalho ⁽¹¹⁾, per il dosaggio dell'acido nicotinico e della

⁽¹¹⁾ Jornal des Farmaceuticos (Lisbona), 6, 41, 62 (1947); Am. Chem. Abstracts, 41, 6916 (1947).

nicotinamide per mezzo del sale d'argento, operando in soluzioni concentrate per diminuire l'errore. Ma l'Autore stesso cita errori che vanno fino al 6% in meno.

NICOTINATO DI TETRAMETILAMMONIO

La preparazione di questo sale si effettua agevolmente per trattamento del nicotinato d'argento con la quantità stechiometrica di ioduro di tetrametilammonio.

Grammi 5 di nicotinato d'argento finemente polverizzato si sospendono in circa 50 cm³ di acqua, e vi si aggiungono g 4,37 di ioduro di tetrametilammonio sciolti in poca acqua. Il prodotto bianco in sospensione si trasforma gradualmente in precipitato giallo pesante di ioduro d'argento; per facilitarne la filtrazione, si scalda a b. m. per alcuni minuti. Il liquido filtrato, perfettamente limpido, non dà la reazione dello ioduro. Si evapora a b. m. fino a consistenza sciropposa, ed il residuo si essicca in stufa a 100° fino a peso costante.

Della massa residua incolore semisolida si è preparata una soluzione a titolo noto, per le varie analisi eseguite. I valori ottenuti nella determinazione di azoto furono i seguenti:

trov. % : N 14,05;

per C₁₀H₁₆O₂N₂ calc. : 14,28.

La preparazione del nicotinato di tetrametilammonio si è eseguita anche per neutralizzazione diretta dell'acido nicotinicco con l'idrato di tetrametilammonio, preparato per trattamento del corrispondente ioduro con ossido d'argento umido; si è ottenuto così un prodotto del tutto corrispondente al precedente.

La massa sciropposa di nicotinato di tetrametilammonio, tenuta in essiccatore, si trasforma col tempo in una massa cristallina trasparente. I cristalli del sale si presentano al microscopio come lamelle quadrate o cubetti molto trasparenti.

Il nicotinato di tetrametilammonio è assai deliquescente, ed all'aria è uno sciroppo con cristallini in sospensione, dei quali naturalmente non può determinarsi un punto di fusione esatto. Il sale è solubilissimo in acqua ed in alcool, insolubile in etere, benzolo, etere acetico, leggermente solubile in acetone. Ha sapore amaro, lievemente anestetico sulle mucose. E' stabilissimo all'aria ed al calore; a temperatura superiore a 100° fonde e si decompone svolgendo odore di salamoia, ed in seguito un odore che è peculiare dell'acido nicotinicco, ed infine brucia completamente senza lasciare residuo.

La soluzione acquosa bollita con idrati alcalini svolge egualmente odore di salamoia; con nitrato d'argento dà precipitato bianco di nicotinato d'argento, solubilissimo in acido nitrico diluito.

La soluzione acquosa ha reazione neutra al tornasole; per dimostrare la sua stabilità alle temperature generalmente impiegate per la sterilizzazione delle fiale per uso ipodermico, fu determinato il pH di una soluzione in acqua bidistillata all'1%, concentrazione di cui è maggiormente prevedibile un eventuale impiego terapeutico. La soluzione fu sterilizzata a varie temperature in fialette da 2 cm³. Fu impiegato il metodo elettrometrico (pHmeter Beckmann).

I risultati furono i seguenti:

Solvente (acqua bidistillata)	pH=6,60
Soluzione 1% non sterilizzata	» 6,85
» » steril. 1/2 ora a 100°	» 6,90
» » » 1 ora a 100°	» 6,90
» » » 1/2 ora a 112°	» 6,93
» » » 1/2 ora a 120°	» 6,95

Come si vede, si ottiene un aumento quasi trascurabile del pH nelle varie condizioni; tale aumento insignificante è attribuibile alla alcalinità del vetro. Si dimostra così la stabilità della soluzione all'1% nelle ordinarie condizioni di sterilizzazione.

Allo scopo di determinare il grado di dissociazione del sale in soluzione acquosa diluita, si è effettuata la determinazione dell'abbassamento crioscopico di una soluzione di g 2,15 di sale in 100 g di acqua bidistillata. L'abbassamento crioscopico calcolato in base al peso molecolare di 196 è: $\Delta=0,204$; il dato ottenuto sperimentalmente è invece: $\Delta_1=0,388$. Da cui si ottiene:

$$i = \frac{\Delta_1}{\Delta} = 1,90$$

Trattandosi di un elettrolito binario, il grado di dissociazione α , per la diluizione studiata, sarà:

$$\alpha = i - 1 = 0,90$$

Il sale è dunque fortemente dissociato in soluzione acquosa diluita.

NICOTINATO DI TETRAETILAMMONIO

Si è operato come per il prodotto precedente, partendo da g 5 di nicotinato d'argento e la quantità corrispondente di ioduro di tetraetilammonio (g 5,59). Concentrata la soluzione a b. m., il residuo sciropposo è stato essiccato a 100° fino a peso costante. Si è ottenuto in tal modo una massa trasparente semisolida, che per lungo riposo in essiccatore si è trasformata in una poltiglia cristallina più deliquescente del corrispondente sale di tetrametilammonio. Anche qui si è preparata una soluzione del prodotto a titolo noto.

La determinazione di azoto ha dato i risultati seguenti:

trov. % : N 10,93;

per $C_{14}H_{24}O_2N_2$ calc. : 11,11.

I cristallini del sale si presentano al microscopio con la forma di prismi appuntiti, alcuni geminati e a volte in lunghe associazioni ramificate. Dopo più lungo tempo i cristalli assumono dimensioni considerevoli.

Il sale ha sapore amaro, leggermente anestetico, meno evidente che per il sale tetrametilammonico. I caratteri di solubilità sono gli stessi del precedente sale, ed analoghe le reazioni.

La soluzione ha reazione del tutto neutra. Anche in questo caso, per comprovare la stabilità della soluzione alla sterilizzazione, si è determinato il pH della soluzione 1% in acqua bidistillata, in funzione di varie condizioni di temperatura. I risultati furono i seguenti:

Solvente (acqua bidistillata)	pH=6,60
Soluzione 1% non sterilizzata	» 7,02
» » steril. 1/2 ora a 100°	» 7,05
» » » 1 ora a 100°	» 7,04
» » » 1/2 ora a 112°	» 7,05
» » » 1/2 ora a 120°	» 7,05

Il pH non cambia dunque per effetto della sterilizzazione a temperature elevate.

Per stabilire il grado di dissociazione di una soluzione acquosa diluita, si effettuò la determinazione dell'abbassamento crioscopico di una soluzione di g 1,905 di sale in 100 g di acqua bidistillata. Dal peso molecolare di 252 si calcola $\Delta=0,140$; si è trovato invece $\Delta_1=0,273$. Da cui:

$$i=1,95 \quad e \quad \alpha=i-1=0,95$$

La dissociazione di una soluzione acquosa diluita è pertanto dello stesso ordine di grandezza che per il precedente sale.

NICOTINATO DI TRIMETILETANOLAMMONIO (COLINA)

Sempre operando nel modo descritto, a g 5 di nicotinato di argento si sono aggiunti g 3,03 di cloruro di colina (misurando la quantità necessaria di una soluzione titolata di questo sale). Il filtrato si è concentrato a b. m. ed il residuo essiccato a 100° fino a peso costante.

Si è ottenuta una massa sciropposa incolore, che col riposo tende a separare una parte cristallina, ma con molto maggiore lentezza che per i sali precedentemente descritti.

Il risultato della determinazione di azoto fu il seguente:

trov. % : N 12,12;

per $C_{11}H_{18}O_3N_2$ calc. : 12,38.

Il nicotinato di colina è anch'esso solubilissimo in acqua ed in alcool, insolubile in etere, etere di petrolio, benzolo. Ha sapore amaro meno pronunziato che per gli altri sali descritti, e presenta reazioni analoghe.

La soluzione acquosa è neutra e la sua stabilità al calore fu comprovata con la determinazione del pH della soluzione all'1% in acqua bidistillata, in funzione di varie condizioni di temperatura. Si ebbero valori del pH praticamente identici:

Solvente (acqua bidistillata)		pH=6,60
Soluzione 1% non sterilizzata		» 7,12
» » steril. 1/2 ora a 100°		» 7,15
» » » 1 ora a 100°		» 7,15
» » » 1/2 ora a 112°		» 7,18
» » » 1/2 ora a 120°		» 7,19

Allo scopo di stabilire la dissociazione del sale in soluzione acquosa diluita, si effettuò la determinazione dell'abbassamento crioscopico di una soluzione di g 2,55 di sale in 100 g di acqua bidistillata. Dal peso molecolare di 226 si calcola $\Delta=0,210$; la determinazione ha dato $\Delta_1=0,400$. Da tali dati si calcola:

$$i = \frac{\Delta_1}{\Delta} = 1,905 \text{ e } \alpha = i - 1 = 0,905$$

Il grado di dissociazione di una soluzione diluita del sale di colina è pertanto dello stesso ordine di grandezza che quello delle soluzioni diluite dei sali di tetrametil- e di tetraetilammonio.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità, Laboratorio di Chimica. 16 dicembre 1948.