

2. Raffaello FUSCO, Giuseppe PALAZZO e Stefano CHIAVARELLI. — Ricerche sui curari di sintesi. — Nota I. Poliesteri aromatici di triäthylethanolammonio (*).

Sommario. — Si descrive la sintesi di una serie di nuovi esteri di acidi aromatici polibasici con la colina e con l'idrato di triäthylethanolammonio, dotati di azione curarica e se ne danno alcune caratteristiche farmacologiche.

Résumé. — On décrit la synthèse d'une série de nouveaux esters d'acides aromatiques polybasiques avec la choline et avec l'hydroxyde de triäthylethanolammonium, ayant une action curarique, et l'on en donne quelques caractéristiques pharmacologiques.

Summary. The synthesis is described of a series of new esters of aromatic polybasic acids with choline and with triethyl-ethanol-ammonium hydroxide, possessing a curaric action, and some of their pharmacological characteristics are given.

Zusammenfassung. — Es wird die Synthese einer Reihe neuer polybasischer Ester aromatischer Säuren mit Cholin und Triäthyläthanolammoniumhydrat beschrieben, die curarische Wirkung haben; es werden auch einige pharmakologische Kennzeichen dieser Substanzen angegeben.

Recenti ricerche nel campo della fisiologia tendono ad avvalorare la ipotesi che il curaro e le sostanze ad azione curarica agiscano sulla trasmissione neuromuscolare al livello dei muscoli striati come sostanze il cui effetto è dovuto ad un antagonismo d'azione nei rapporti dell'acetilcolina.

Seguendo quest'ordine d'idee e tenuto conto dei risultati a cui era giunto uno di noi ⁽¹⁾ nello studio degli eteri fenolici della colina, sono stati sintetizzati ed esaminati numerosi esteri dagli acidi bi- e tricarbossilici del benzolo con la colina e con l'idrato di triäthylethanolammonio: $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{OH}$.

L'azione curarizzante di questi esteri a più catene si è realmente rivelata più intensa ed anche più specifica di quella dei monoesteri.

(*) R. FUSCO, G. PALAZZO, S. CHIAVARELLI e D. BOVET, Gazz. chim. ital., 78, 511 (1948).

⁽¹⁾ BOVET, DEPIERRE e DE LESTRANGE, Compt. rend., 225, 74 (1947).



I due esteri benzoici I e II erano già stati esaminati da Hunt (2) che aveva constatato per la benzoilcolina I un effetto muscarinico.

Nei poliesteri da noi preparati tali proprietà appaiono attenuate quando non spariscono del tutto.

Dal punto di vista farmacologico, abbiamo potuto constatare, nel gruppo delle sostanze studiate, dei nuovi composti la cui azione curarizzante, essendo specifica, intensa e di breve durata, potrà trovare applicazioni ben definite nel campo dell'anestesia chirurgica particolarmente l'estere tereftalico dello ioduro di trietiletanolammonio (o diiodoetilato di 1,4-di[carbossi- β -dietilaminoetil]benzene, XX) e l'estere trimesinico dello ioduro di trietiletanolammonio (o triiodoetilato di 1,3,5-tri[carbossi- β -dietilamminoetil]benzene, XXIV).

Nella tabella allegata sono raccolte le caratteristiche fisiche ed alcuni dati indicativi sull'attività curarizzante dei composti descritti in questa nota.

L'esame completo delle proprietà farmacologiche sarà pubblicato in altra sede; ci limitiamo qui a riassumere le osservazioni riguardanti la dose « head drop » (secondo la tecnica di Holaday) (3) e la durata di curarizzazione dopo iniezione di 10 dosi mortali nei conigli.

A scopo di confronto sono pure stati riportati i corrispondenti valori relativi alla d-tubocurarina e al 2559 F.

PARTE SPERIMENTALE

Acido isoftalico. — E' stato preparato per ossidazione permanganica del m.xilolo. Rendimenti quasi teorici (95%) e in un tempo assai più breve di quello indicato in letteratura (4) (3-4 ore anzichè 18) abbiamo raggiunto apportando queste modifiche: il permanganato venne aggiunto poco per volta alla sospensione in acqua bollente dello xilolo tenuta in violenta agitazione fino ad avere un eccesso durevole dell'ossidante; l'ulteriore elaborazione avvenne come di consueto.

In modo perfettamente analogo e con risultati altrettanto soddisfacenti si è preparato l'acido trimesinico dal mesitilene.

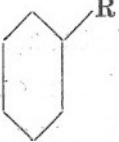
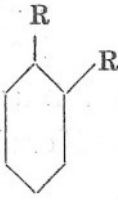
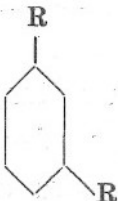
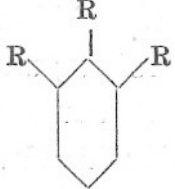
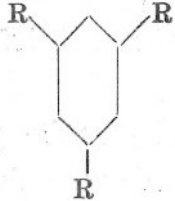
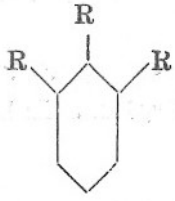
Acido emimellitico. — Preparato secondo le indicazioni di Graebe (5) per ossidazione dell'acido naftalico con permanganato. Il tricloruro dell'acido emimellitico, non descritto in letteratura è stato ottenuto secondo

(2) HUNT e TAVEAU, J. Pharmacology and experimental Therapeutics, [1], 3, 303 (1909); id., id. Public Health and Marine Hospital Service of U. S., Hygienic Laboratory Bulletin, 73, 26 (1911).

(3) Am. J. Psychiat., 97, 1040-1060 (1941).

(4) ULLMANN e UZBACHIAN, Ber., 36, 1798 (1903).

(5) Ann., 280, 218 (1896).

Formula		R=	p. f.	p. e.	ANALISI	
					calc.	trov.
	I	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{J}$	243 ⁰ -4 ⁰			
	II	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{J}$	137 ⁰		J 34,1	33,7
	III	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$		187 ⁰ /2,5		
	IV	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{HJ}$	175 ⁰ -6 ⁰		J 44,6	42,7
	V	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{J}$	230 ⁰		J 43,0	41,8
	VI	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		190 ⁰ -3 ⁰ /1,5		
	VII	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{J}$	168 ⁰ -70 ⁰			
	VIII	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$		216 ⁰ -7 ⁰ /10		
	IX	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{HCl}$	237 ⁰		N 7,4	7,5
	X	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{J}$	246 ⁰ -7 ⁰		J 43,0	42,2
	XI	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{C}_2\text{H}_5\text{J}$	215 ⁰		J 40,9	40,3
	XII	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		ca. 200 ⁰ /1-2		
	XIII	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{HCl}$	198 ⁰		Cl 16,7	16,2
	XIV	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{J}$	200 ⁰		J 37,5	37,5
	XV	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$		226 ⁰ -7 ⁰ /10		
	XVI	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{HCl}$	243 ⁰		N 7,3	7,2
	XVII	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{J}$	281 ⁰		J 43,0	42,3
	XVIII	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		200 ⁰ /1,5	N 7,7	7,9
	XIX	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{HJ}$	146 ⁰			
	XX	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{J}$	222 ⁰		J 37,6	38,0
	XXI	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{J}$	251 ⁰		J 44,6	44,9
	XXII	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{J}$				
	XXIII	$-\text{COCl}$	120 ⁰ -2 ⁰			
	XXIV	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{J}$	ca 200 ⁰			
		$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{J}$ 2559 F.				
$\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{N}_2$		d-Tubocurarina				

(⁶) GULLAND, PATRIDGE e RANDALL, J. Chem. Soc., 1940, 422. — (⁷) PYMAN, J. Chem.

Osservazioni	H. D.	D. L.	T. C.	Osservazioni
preparato secondo (6)	50 60	150 100	40' 40'	Esperienze sul coniglio Via endovenosa H. D. = dose "head drop" D. L. = dose letale Valori espressi in mg./Kg. T. C. = durata di curarizzazione in minuti primi per iniezione di 10 dosi letali nel coniglio tenuto a respirazione artificiale
Dal cloridrato di III con NaJ in alcol.				
dall'alcol	25	45	60'	
noto (7) si dec. parz. per distillazione.				
dall'alcol	7	8	75'	
dall'alcol assoluto				
dall'alcol	40	50	30'	
dall'alcol	25	40	—	
dall'alcol assoluto				
dall'alcol	18	25	10'	
dall'alcol metilico				
dall'alcol	7	10	15'	
dal cloridrato di XVIII con NaJ in alcol				
dall'alcol all'80%	3	4	10'	
dall'alcol	13	16	90'	
molto igroscopico non analizzato.	2	3	—	
dal toluolo				
dall'alcol assoluto per agg. di etere anidro	2	3	20'	
	0,45	0,5	105'	
	0,18	0,20	105'	

due procedimenti: a) dall'anidride emimellitica con PCl_5 (2 mol) in bagno d'olio a 150° per 5-6 ore eliminando alla fine il POCl_3 e cristallizzando dal toluolo il residuo; b) direttamente dal sale monopotassico dell'acido emimellitico, come lo si ottiene dall'ossidazione permanganica, disidratandolo nella corrispondente anidride per riscaldamento a 200° - 220° e quindi facendo reagire questa con 2 mol di PCl_5 come descritto sotto a). Questo metodo è più rapido del primo e dà rese migliori.

Esteri delle dialchiletanolammine (form. III, VI, VIII, XII, XV, XVIII). — Sono stati ottenuti dalle dialchiletanolammine (dimetil e dietil) per azione sui cloruri acidi. La tecnica seguita, salvo qualche caso particolare è stata la seguente: il cloruro acido, disciolto in etere anidro, venne aggiunto lentamente, agitando e raffreddando con acqua, alla soluzione eterea della dialchiletanolammina in eccesso (20-50%). Dopo un riposo di qualche ora, si scaldò su b. m. a ricadere per 1-2 ore, si raffreddò, si aggiunse acqua fredda, si decantò lo strato acquoso da quello eterico. Dal primo, eventualmente filtrato, si pose in libertà l'estere per aggiunta di un eccesso di sol. di K_2CO_3 al 50%. Lo strato oleoso separatosi, estratto in etere e seccato, venne distillato nel vuoto dopo eliminazione del solvente. In qualche caso l'addizione del K_2CO_3 provocò la formazione di tre strati distinti, uno acquoso, uno intermedio insolubile in etere ed uno superiore costituito dall'estere. Appare probabile che lo strato intermedio sia costituito dal sale monopotassico di un estere acido. Dal dimetilamminoetanolo si ebbero rendimenti migliori che dal dietilamminoetanolo. Non in tutti i casi gli esteri poterono essere distillati; operando a 1-2 mm distillarono senza alterazione i prodotti III, VIII, XII, XV e XVIII; con parziale decomposizione il VI. Quelli derivanti dagli acidi emimellitico e trimesinico non vennero isolati ma furono trasformati direttamente negli ioduri ammonici quaternari come è descritto più avanti.

Iodoalchilati degli esteri di dialchilamminoetanolo (form. I, II, V, VII, XI, XIV, XVII, XX, XI, XII, XIV). — Per la trasformazione in sali ammonici quaternari degli esteri di dialchilamminoetanolo, si sono fatti reagire questi con l'alogenuro alchilico (ioduro di metile o di etile). Per la reazione con CH_3J degli esteri recanti il gruppo dimetilamminico, a causa della notevole reattività, si è operato in solvente (alcool assoluto) prima a freddo, completando alla fine la reazione per breve riscaldamento su b. m. a ricadere. Per gli esteri del dietilamminoetanolo, particolarmente se a più catene, si è preferito operare in tubo chiuso con $\text{C}_2\text{H}_5\text{J}$ senza altro solvente, prolungando l'azione di molte ore, a temperature comprese tra quella ambiente e gli 80° - 90° . I sali quaternari derivanti dagli esteri dell'acido emimellitico e trimesinico vennero preparati senza isolare il corrispondente estere operando come segue: la sospensione in etere

dei rispettivi cloridrati, preparata come indicato nel paragrafo precedente dai cloruri acidi con piccolo eccesso di dialchilamminoetanolo, venne privata del solvente per distillazione su b. m.; il residuo, disciolto in alcool assoluto, fu addizionato raffreddando della quantità teorica di etilato sodico in alcol assoluto (1 g at. Na per 1 g at. Cl) filtrato dall'NaCl e liberato a pressione ridotta dal solvente e dall'eccesso di dialchilamminoetanolo. Il residuo della distillazione, contenente l'estere grezzo venne direttamente posto a reagire con l'alogenuro alchilico come negli altri casi. Il composto xxiv fu purificato per precipitazione della soluzione in alcol assoluto con etere anidro; il xxii non poté essere ottenuto allo stato puro a causa della sua scarsissima tendenza a cristallizzare e della sua elevata igroscopicità.
