

3. Raffaello FUSCO, Stefano CHIAVARELLI e Rico KNÜSLI. — Ricerche sui curari di sintesi. - Nota II. Derivati arilalifatici a doppia funzione ammonica quaternaria (*).

Riassunto. — Viene descritta la preparazione di una serie di nuovi composti arilalifatici a doppia funzione ammonica quaternaria, nonché di alcuni derivati dell'acido p.ossibenzoico.

Résumé. — On décrit la préparation d'une série de nouveaux composés arylaliphatiques à double fonction ammonium quaternaire, ainsi que de quelques dérivés de l'acide p-oxybenzoïque.

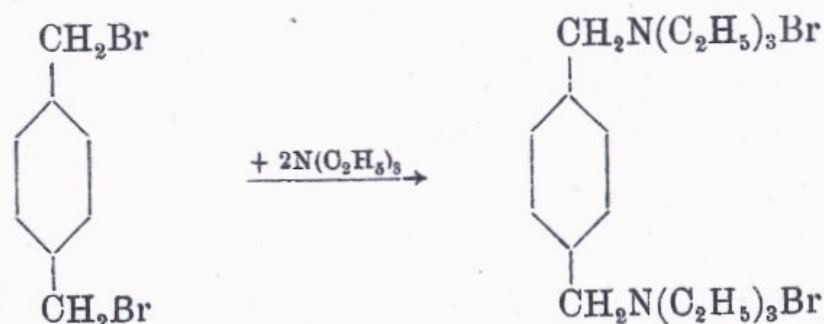
Summary. — A method is described for preparing a series of new aryl aliphatic compounds having a double quaternary ammonium function, and some derivatives of p-oxybenzoic acid.

Zusammenfassung. — Es wird die Darstellung einer Reihe neuer arylaliphatischer Verbindungen mit doppelter quaternärer Ammoniumfunktion, sowie einiger Derivate der p-Oxybenzoesäure beschrieben.

Proseguendo le nostre ricerche nel campo di composti sintetici ad attività curarica, abbiamo intrapreso la preparazione di una serie di derivati del tipo arilifatico a doppia funzione ammonica quaternaria.

Esaminando la letteratura in proposito, abbiamo constatato che derivati di questo genere sono conosciuti in numero assai limitato, sì che appare giustificato spendere qualche parola sui metodi da noi seguiti per la loro preparazione.

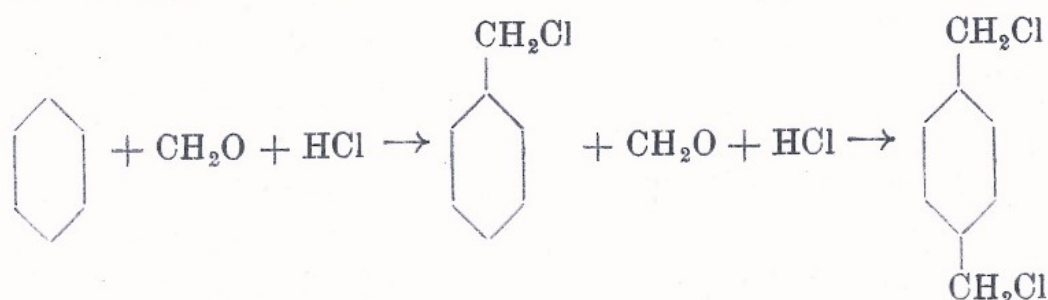
Come risulta dall'esame della tabella allegata, che comprende tutti i composti descritti in questa nota, i primi 6 (formule I-VI) sono derivati della p.xililendiammina, nessuno dei quali è stato prima d'ora descritto. E' invece noto il bromuro corrispondente al composto VI, ottenuto da Manoukian ⁽¹⁾ per azione della trietilammina in ambiente cloroformico sul bromuro di p.xililene:



(*) R. FUSCO, S. CHIAVARELL, G. PALAZZO e D. BOVET, Gazz. chim. ital., 78, 951 (1948).

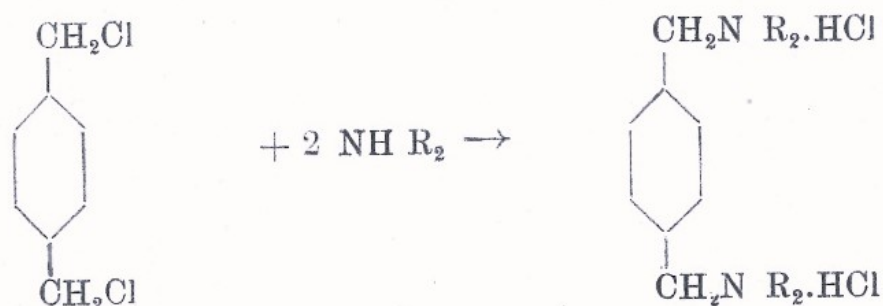
(1) Ber., 34, 2087 (1901).

Noi abbiamo preferito, quale materia prima per le nostre preparazioni il cloruro di p.xililene, che si può ottenere per clorometilazione del cloruro di benzile o direttamente dal benzolo ⁽²⁾:



Nella parte sperimentale sono indicate le condizioni migliori da noi individuate per la preparazione di questo importante intermedio dal cloruro di benzile.

Il cloruro di p.xililene, o 1,4-bisclorometilbenzolo reagisce con grande facilità, anche a temperatura ordinaria, con le ammine secondarie, per dare con ottime rese le tetralchil p.xililendiammine:



come abbiamo potuto verificare operando sulla dimetil e sulla dietilammina.

Dato il costo assai meno elevato del cloruro di p.xililene rispetto al relativo bromuro, che si prepara per bromurazione del p.xilolo, è da ritenere che il suo impiego sia in pratica da preferire.

Dalle basi terziarie I e II abbiamo quindi preparato senza alcuna difficoltà i composti III, IV, V, VI, per reazione con ioduro di metile o di etile.

Allo stesso composto VI siamo pervenuti per altra via dallo ioduro di para-xililene (preparato dal rispettivo cloruro con NaI) e trietilamina, essendosi dimostrato assai poco reattivo, rispetto a questa base terziaria, il cloruro di xililene.

Lo stesso cloruro di para-xililene ci è servito come punto di partenza anche per la preparazione dei composti VII, VIII e IX.

Per azione del NaCN ⁽³⁾ e successiva riduzione catalitica del fenilendi-acetonitrile ⁽⁴⁾, seguendo sostanzialmente processi già noti, abbiamo

⁽²⁾ BLANC, Bull. Soc. Chim., 433, 313 (1923); SABETAY, Compt. Rend., 192, 1109 (1931); QUELET, Bull. Soc. Chim. [4], 53, 222 (1933).

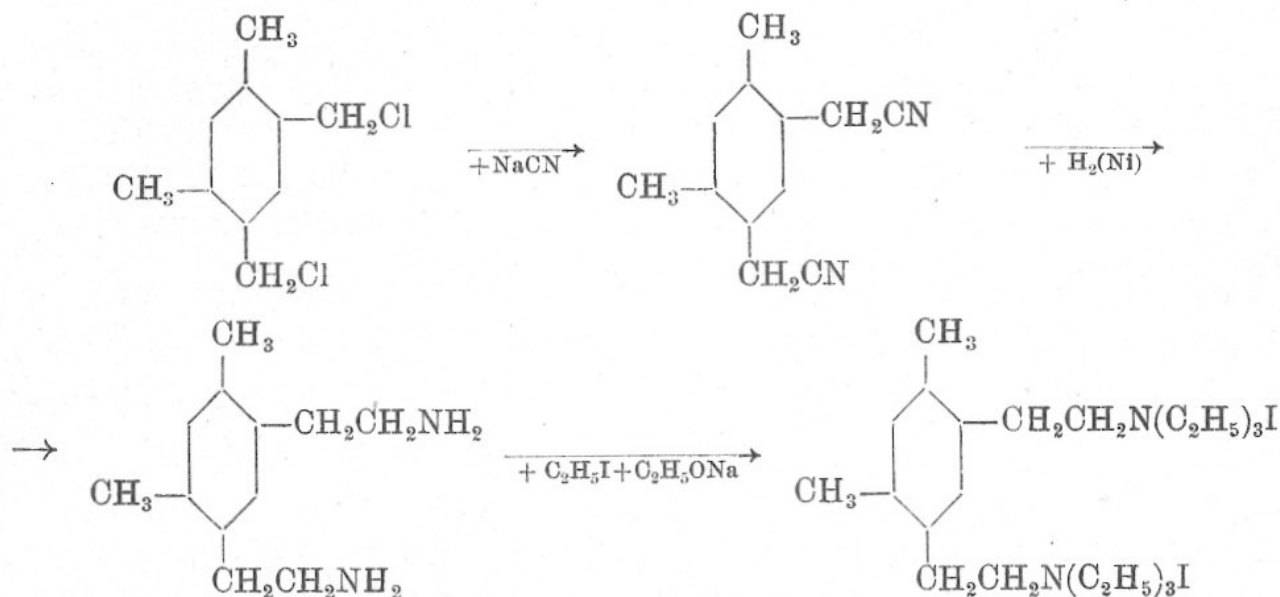
⁽³⁾ SABETAY, loc. cit.

⁽⁴⁾ RUGGLI, Helv. Chim. Acta, 18, 1388 (1935).

preparato l'1,4-bis-(β -aminoetil)-benzolo, che trattato con un eccesso di ioduro alchilico in ambiente alcalino, ha fornito i rispettivi ioduri biammonici quaternari VII, VIII e IX, non descritti prima d'ora.

Lo stesso metodo è pure stato da noi applicato con successo per la preparazione dei composti X, XI e XII tutti sconosciuti, nonché delle sostanze XIII, XIV e XV pure non note.

Nel primo caso siamo infatti partiti dall'1,5-dimetil-2,4-bisclorometilbenzene, preparato secondo von Braun ⁽⁵⁾ per clorometilazione del m.xilene e l'abbiamo sottoposto alle seguenti trasformazioni:



Nel secondo caso si è applicato lo stesso schema al 2,4-bisclorometil-anisolo che abbiamo preparato con una variazione ai metodi descritti per clorometilazione spinta dall'anisolo ⁽⁶⁾. Vi è da notare in proposito che, nonostante i ripetuti tentativi in condizioni varie, la trasformazione in dinitrile XIII si è effettuata per questo dicloroderivato con rendimenti assai scarsi, mentre prevalgono reazioni secondarie che non ci siamo curati di approfondire.

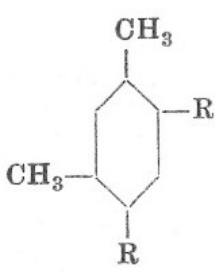
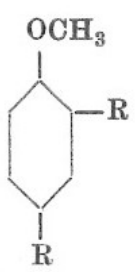
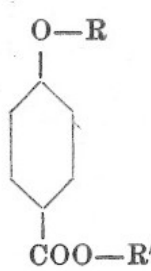
Le successive trasformazioni in diammina XIV e ioduro biammonico XV non offrirono per contro alcuna difficoltà particolare.

Da ultimo riferiamo sopra un interessante gruppo di derivati dell'acido p.ossibenzoico, raccolti nella tabella, che abbiamo preparato nel corso delle nostre esperienze per giungere al composto XX, di cui l'esame farmacologico si prospettava interessante, poichè esso, come etere-estere costituisce il termine di passaggio tra la serie degli eteri e quella degli esteri.

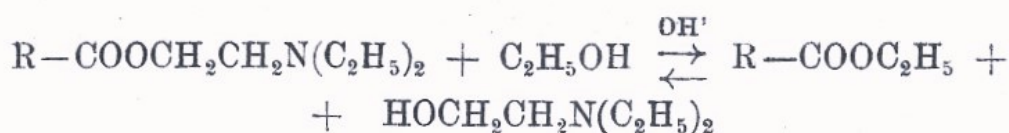
Lo schema seguente illustra le relazioni genetiche tra i vari derivati dell'acido p.ossibenzoico.

⁽⁵⁾ V. BRAUN e NELLES, Ber., 67, 1094 (1934).

⁽⁶⁾ Vedi note ⁽⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁾ della parte sperimentale.

Formula	R=	R'=	Numero
	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I}$ $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}_3\text{I}$ $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{I}$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I}$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{I}$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_3\text{I}$		I II III IV V VI VII VIII IX
	$-\text{CH}_2\text{CN}$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{I}$		X XI XII
	$-\text{CH}_2\text{CN}$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{I}$		XIII XIV XV
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{I}$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{I}$	$-\text{H}$ $-\text{C}_2\text{H}_5$ $-\text{C}_2\text{H}_5$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{I}$	XVI XVII XVIII XIX XX

preparazione, siamo giunti a risultato diverso: il prodotto sulla reazione fu infatti identificato per 4-dietilaminoetossibenzoato di etile (xvii). La stessa sostanza abbiamo pure ottenuto esterificando dapprima l'acido p.ossibenzoico con dietilamminoetanolo in presenza di HCl e facendo quindi agire sul p. ossibenzoato di dietilamminoetile la β -cloroetildietilammina in presenza di etilato sodico e in soluzione etanolica. E' evidente che nelle condizioni da noi prescelte il 4-dietilamminoetossibenzoato di dietilamminoetile xix, che primariamente si forma in entrambi le reazioni, soggiace a una reazione di doppio scambio con l'alcol etilico, favorita all'eccesso di questo reagente e dalla presenza di alcoolati:



Il probabile intervento di questa reazione spiega anche i bassi rendimenti in etere-estere XIX ottenuti da Rohmann e Scheurle nelle loro esperienze (7); è pure probabile che variando il solvente questa reazione secondaria possa essere evitata.

La preparazione dell'etere-estere ci è invece riuscita provocando la reazione inversa di quella parassita poc'anzi discussa: facendo infatti reagire il composto XVII con un eccesso di dietilamminoetanolo in presenza di HCl gassoso a caldo si ottenne per transesterificazione ed eliminazione dell'etanolo l'etere-estere XIX.

Da quest'ultimo, per reazione con ioduro etilico si preparò facilmente il corrispondente bisiodoetilato XX.

Sulle proprietà farmacologiche dei prodotti descritti in questa nota sarà riferito separatamente.

PARTE SPERIMENTALE

1-4 bisclorometilbenzolo o cloruro di p.xililene.

Dopo vari esperimenti, condotti nelle condizioni descritte in letteratura (2), abbiamo trovato che la modalità seguente è quella che meglio si presta alla preparazione del cloruro di p.xililene. Grammi 1265 di cloruro di benzile con grammi 300 di triossimetilene e grammi 1360 di cloruro di zinco anidro in polvere si introducono in un pallone a tre colli, munito di agitatore meccanico veloce, termometro, tubo di adduzione per l'acido cloridrico gassoso e refrigerante a ricadere protetto da tubo a CaCl_2 . Agitando si satura da prima a 30°-40° la miscela con HCl gassoso, poi si eleva gradualmente la temperatura fino a 60° con piccola fiamma finchè si esaurisce la reazione esotermica (circa $\frac{3}{4}$ d'ora), poi si porta per circa 10' a 80°. Si raffredda, si tratta con acqua e si elimina lo strato acquoso contenente il cloruro di zinco, si diluisce con benzolo tiepido e si lava ancora con acqua fino ad eliminare tutto l'HCl, poi si distilla una parte del benzolo che trascina tutta l'umidità e quindi si fraziona nel vuoto. Si ri-superano circa 400 g di cloruro di benzile. Il residuo della distillazione viene lasciato cristallizzare in ghiacciaia. Si filtrano alla pompa i cristalli che si lavano con etere di petrolio ottenendo grammi 275 di prodotto p. f. 75°-105°, che può essere cristallizzato da benzolo, alcool o ligroina. Per le ulteriori lavorazioni abbiamo usato il prodotto non cristallizzato.

N, N N', N' tetrametil p.xilidendiammina (I).

Grammi 9 di cloruro di p.xililene si aggiungono a 100 cm³ di soluzione benzenica di dimetilammina al 10% (circa 4 mole per mole di cloroderi-

vato). Agitando a freddo il cloroderivato passa facilmente in soluzione e dopo breve tempo si osserva un intorbidamento ed uno sviluppo di calore. Per completare la reazione si scalda il tutto in tubo chiuso per una notte a 60°. Si riprende la massa con poca acqua, si aggiunge NaOH e si decanta la soluzione benzenica che viene seccata su NaOH in pezzi, filtrata, privata del solvente e distillata a pressione ridotta. A 102° e 1 mm di mercurio passa la base come liquido incolore mobile. Resa g 7,5 (75% del teorico). Analisi:

trov. % : N 14,30 ;
per $C_{12}H_{20}N_2$ calc. : 14,53.

N, N, N', N' tetraetil p.xililendiammina (II).

Grammi 17,5 di cloruro di p.xililene (0,1 mol.) si aggiungono a g 30 di dietilammina (0,4 mole circa) e si riscaldano per 3 ore a ricadere a b. m. finchè un campione diluito con acqua acidulata dà una soluzione completamente limpida (assenza di dicloroderivato di partenza). Si riprende con acqua,, si sala con K_2CO_3 e si estrae con etere. La soluzione eterea viene seccata su K_2CO_3 e privata del solvente e dell'eccesso di dietilammina. Distillando il residuo a pressione ridotta si ottengono g 17,5 di base p. e. 110° a 1 mm (resa 70% del teorico). Analisi:

trov. % : N 11,44 ;
per $C_{16}H_{28}N_2$ calc. : 11,28.

Ioduro di N, N, N, N', N', N' esametil p. xililendiammonio (III).

La tetrametil p.xililendiammina sciolta in circa 15 volte il suo peso di acetone, viene addizionata cautamente e agitando di un eccesso di ioduro di metile. La reazione avviene con svolgimento di calore e si completa alla fine scaldando per breve tempo a ricadere su b. m. Si hanno rendimenti quasi quantitativi in prodotto già praticamente puro. Alla determinazione del p. f. si nota sinterizzazione a 286° e quindi fusione con decomposizione a 298°-300°. Analisi:

trov. % : I 52,69 ;
per $C_{14}H_{26}N_2I_2$ calc. : 53,30.

Ioduro di N, N, N', N' tetrametil N. N' dietil p.xililendiammonio (IV).

Si prepara in modo analogo al termine precedente da tetrametil p.xililendiammina e ioduro di etile in acetone, prolungando il riscaldamento a b. m. per circa 2 ore. Alla fine si filtra il solido separato, si lava con acetone caldo e si secca. Resa praticamente quantitativa in prodotto già puro. P. f. 240°-241° con decomposizione. Analisi:

trov. % : I 49,66 ;
per $C_{16}H_{30}N_2I_2$ calc. : 50,34.

Ioduro di N, N, N', N' tetraetil N, N' dimetil p.xililendiammonio (V).

Si ottiene in modo analogo ai precedenti da tetraetil p.xililendiammina e ioduro di metile in acetone riscaldando per circa 2 ore con rese ottime. Il prodotto viene ricristallizzato da alcool leggermente diluito. P. f. 228°-230° con decomposizione. Analisi:

trov. % : I 47,61;
per $C_{18}H_{34}N_2I_2$ calc. : 47,69.

Ioduro di N, N, N, N', N', N' esaetil p.xililendiammonio (VI).

E' noto in letteratura il corrispondente bromuro, ottenuto da Manoukiam ⁽¹⁾ per reazione della trietilammina sul bromuro di p.xililene in cloroformio. Avendo constatato che il cloruro di p.xililene non reagisce con la trietilammina, noi lo trasformammo anzitutto nel corrispondente diiododerivato come appresso descritto:

grammi 8,8 di cloruro di p. xililene sciolti in 70 cm³ di alcool assoluto vengono addizionati di g 16,7 di NaI (2,2 mole) pure sciolti in 40 cm³ di alcool assoluto. Si bolle a ricadere: dopo breve tempo ha inizio la separazione di NaCl e ben presto anche del diiododerivato che si scioglie poco in alcool. Dopo circa mezz'ora si riprende con acqua, si filtra e si secca nel vuoto. Resa g 13,5. Si cristallizza dall'alcool ottenendo cristalli incolori p. f. 166°-169°. Il prodotto è già descritto in letteratura ⁽⁸⁾. Esso venne ottenuto dal bromuro di p.xililene con NaI in acetone (p. f. della letteratura 174°).

Per la reazione con trietilammina i due reattivi vennero mescolati in proporzioni teoriche (2 mole diammina per 1 mole di diiododerivato) e riscaldati in tubo chiuso a 80° per 30 minuti. La massa vetrosa ottenuta venne ripresa con alcool, sciolta in acqua, filtrata con carbone e addizionata di NaOH concentrato in eccesso. Lo ioduro diammonico si separa in tal modo quasi quantitativamente. Esso venne filtrato, lavato con poco alcool e cristallizzato da alcool in cui è poco solubile a freddo. P. f. 221°-222° con decomposizione dopo imbrunimento a 200° circa.

Più conveniente è la preparazione dello stesso prodotto dalla tetraetil p.xililen-diammina con ioduro di etile in acetone secondo una tecnica analoga a quella già riportata in precedenza per gli altri termini. Si ottengono ottimi rendimenti in prodotto già puro. Analisi

trov. % : I 44,20;
per $C_{20}H_{38}N_2I_2$ calc. : 45,30.

I, 4 bis β -amminoetilbenzolo.

Il composto è stato preparato con una leggera variante al metodo indicato in letteratura ⁽⁴⁾ riducendo il p.fenilendiacetonitrile con H₂ e

⁽⁸⁾ FINKELSTEIN, Ber., 43, 1532 (1910).

Ni-Raney in ammoniacca alcoolica a 90° e 90 atmosfere per un'ora e 15'. Le rese sono quelle indicate da Ruggli e così pure il punto di ebollizione per il quale noi troviamo 137°-138° a 4 mm.

Diiodometilato dell' 1,4 bis (β-dimetilamminoetil) benzolo (VII).

Grammi 2,8 della base precedente sciolti in poco alcoole metilico si addizionano di g 6 di KOH in 50 cm³ di alcool metilico e g 22 di ioduro di metile. Si bolle a ricadere a b. m. per un'ora, si evapora in capsula aperta l'eccesso di ioduro di metile e il metanolo, si aggiunge acqua fino a disciogliere il tutto a caldo, si filtra e si lascia cristallizzare. Il prodotto separatosi viene spremuto alla pompa e lavato con alcool metilico in cui è poco solubile, quindi cristallizzato dall'acqua. P. f. 314° con decomposizione. Analisi:

trov. % : I 50,20 ;
per C₁₆H₃₀N₂I₂ calc. : 50,34.

Diiodoetilato dell' 1,4 bis (β-dietilamminoetil) benzolo (VIII).

Viene preparato con tecnica analoga alla precedente per azione dello ioduro di etile sulla soluzione alcoolica della diammina in presenza di KOH alcoolica. Da g 1,6 di diammina si ottengono g 3,1 di prodotto p. f. 262°-263° dopo cristallizzazione da acqua. Analisi:

trov. % : I 43,52 ;
per C₂₂H₄₂N₂I₂ calc. : 43,14.

Diiodopropilato di 1,4 bis (3-dipropilamminoetil) benzolo (IX).

Si ottiene con un procedimento di poco diverso da quello già descritto per gli altri due termini aggiungendo alla soluzione propanolica della diammina alternativamente KOH idropropanolica e ioduro di propile e tenendo a ricadere per circa 2 ore. La purificazione avvenne pure per cristallizzazione da propanolo e fornì un prodotto p. f. 214°-215° con decomposizione, che però all'analisi non si rivelò molto puro. Analisi:

trov. % : I 41,9 ;
per C₂₈H₅₄N₂I₂ calc. : 37,74.

1,5 dimetil 2,4 bis (cianmetil) benzolo (X).

Dal m.xilolo venne anzitutto preparato l'1,5-dimetil-2,4-bis-clorometilbenzolo seguendo il metodo indicato in letteratura (5). Grammi 20,5 di cloroderivato si sciolgono in 120 cm³ di metanolo e si addizionano di g 12,5 di NaCN in 37 cm³ di acqua: si bolle a ricadere per mezz'ora. Alla fine si diluisce con 300 cm³ di acqua, si raffredda in ghiaccio, si filtra alla pompa il precipitato che si lava a fondo con acqua e si cristallizza dall'alcool metilico previa decolorazione con carbone animale. Si

ottengono g 10 di prodotto in bei cristalli splendenti tabulari p. f. 88°-89°.
Analisi :

trov. % : N 15,10 ;
per $C_{12}H_{12}N_2$ calc. : 15,21.

1,5 dimetil 2,4 bis (β -amminoetil) benzolo (XI).

Grammi 10 del nitrile precedente sciolti in 150-200 cm³ di alcool assoluto saturato con NH_3 a 0° si idrogenano in presenza di 1-2 g di Ni-Ranej a 80°-86° e 100 atmosfere. L'idrogenazione è completa in circa un'ora e mezza. Si filtra dal catalizzatore, si elimina il solvente e si distilla nel vuoto : a 2 mm e 147° passano g 7 di diammina pura. Analisi :

per $C_{12}H_{20}N_2$ calc. : 14,53.
trov. % : N 14,40 ;

Diiodoetilato di 1,5 dimetil 2,4 bis (β -dietilamminoetil) benzolo (XII).

Per la preparazione di questo prodotto dalla diammina dianzi descritta si procede come già esposto per il corrispondente termine della serie para. I rendimenti sono ottimi da 1,9 g di diammina si ebbero g 5,5 di prodotto p. f. 255°-256° con decomposizione, dopo cristallizzazione da alcool. Analisi :

trov. % : I 40,58 ;
per $C_{24}H_{46}N_2I_2$ calc. : 41,18.

2,4 bis clorometil-anisolo.

In letteratura si trovano sulla preparazione di questo composto notizie discordanti. Infatti secondo una descrizione sommaria di un brevetto della I. G. ⁽⁹⁾ il prodotto si otterrebbe da formaldeide acquosa HCl concentrato e anisolo saturando con HCl gassoso a temperatura di 40°-50°. Quelet e Anglade in due memorie ⁽¹⁰⁻¹¹⁾ consigliano di isolare il monoclorometilanisolo e sottoporlo a nuova clorometilazione effettuando quest'ultimo a temperatura di 75°.

Noi abbiamo trovato che la seguente tecnica dà rendimenti soddisfacenti senza bisogno di isolare il monocloroderivato intermedio : g 100 di anisolo con g 142 di formaldeide a 37% e g 795 di HCl concentrato si agitano fortemente e si saturano molto rapidamente con HCl gassoso, raffreddando esternamente con ghiaccio e sale. La temperatura interna deve restare tra 10° e 12° per circa un'ora. Si riscalda quindi gradualmente fino a 60° e si mantiene questa temperatura per 3 ore circa. Dopo raffreddamento lo strato superiore viene eliminato e l'inferiore versato in

⁽⁹⁾ C. 1932, I, 2997.

⁽¹⁰⁾ Bull. [5], 3, 1794 (1936).

⁽¹¹⁾ Loc. cit. in nota ⁽¹⁰⁾, pag. 2200.

ghiaccio che ne provoca la solidificazione. Si filtra, si scioglie in 700 cm³ di etere, si lava e si secca su CaCl₂. Si distilla buona parte, si riprende il residuo con etere di petrolio e si lascia cristallizzare in ghiacciaia. Si filtrano i cristalli e si lavano con altro etere di petrolio. Si ottengono g 104 p. f. 67°. Resa 58% del teorico.

2,4 bis (cianmetilanisolo) (XIII).

La trasformazione del 2,4-bis-clorometilanisolo in dinitrile avviene con rendimenti assai bassi (circa il 10% del cloro teorico) sia operando in soluzione idrometanolica che in alcool metilico assoluto. Da g 100 di bis-clorometilanisolo addizionati alla quantità teorica di NaCN disciolta in alcool metilico anidro si ebbe separazione di NaCl e scomparsa di cloro organico. Per diluizione, estrazione con solvente e rettifica nel vuoto la maggior parte del prodotto passò a temperature comprese tra 120° e 195° a 2-3 mm senza un netto arresto e solo una piccola quantità (g 8,5) bollente a circa 200° a 2 mm risultò essere il dinitrile cercato sotto forma di cristalli basso fondenti. Il prodotto non è stato analizzato, ma direttamente trasformato nel 2,4-bis(β-amminoetil)-anisolo.

2,4 bis (β-amminoetil) anisolo (XIV).

Si ottiene per idrogenazione con la stessa tecnica già impiegata per gli altri termini prima descritti. Da g 8 di dinitrile si hanno g 4 di diammina p. e. 164° a 4 mm. Analisi:

trov.% : N 14,13;
per C₁₁H₁₈O.N₂ calc. : 14,42.

Diiodoetilato del 2,4 bis (β-dietilamminoetil) anisolo (XV).

Si effettua l'etilazione a fondo della diammina precedente come già descritto per gli altri termini, con la differenza che il prodotto finale viene separato dal KI per estrazione con alcool assoluto, essendo il prodotto assai solubile in acqua. Dopo varie cristallizzazioni da alcoole assoluto si ottiene il prodotto incolore p. f 236°-237° con decomposizione. Analisi:

trov.% : I 42,35;
per C₂₃H₄₄O.N₂I₂ calc. : 41,04.

p.(β-dietilamminoetossi) benzoato d'etile (XVII).

Grammi 8 di p.ossibenzoato d'etile, sciolti in poco alcool, vengono addizionati di una soluzione in 30 cm³ di alcoole assoluto di g 1,25 di sodio. Si aggiunge alla soluzione così preparata la cloroetildietilammina grezza così come venne ottenuta da g 11 del rispettivo cloridrato per spostamento con K₂CO₃, estrazione in etere ed eliminazione del solvente. Si scalda il tutto in tubo chiuso a 140° per 24 ore; alla fine si filtra il clo-

ruro sodico, si evapora l'alcool a pressione ridotta, si riprende con acqua e si sala con K_2CO_3 . L'estere che si separa oleoso viene estratto in etere e quindi distillato nel vuoto, dopo eliminazione del solvente. A 168° - 169° e 2 mm passa un liquido costituito dalla base. Rendimenti discreti ⁽¹²⁾.
Analisi:

trov. % : N 5,56;

per $C_{15}H_{23}O_3N$ calc. : 5,28.

con ioduro d'etile la base fornisce il corrispondente *iodoetilato* (xviii) p. f. 110° - 111° dopo cristallizzazione da alcool etere. Analisi:

trov. % : I 30,00;

per $C_{17}H_{28}O_3N.I$ calc. : 30,13.

Acido p.(β -dietilamminoetossi) benzoico (xvi).

Si ottiene per idrolisi acida dal corrispondente estere etilico ⁽¹³⁾. Grammi 6 di estere sono stati bolliti a ricadere per 8 ore con 5 cm³ di HCl concentrato e 40 cm³ di acqua. Alla fine si concentrò a piccolo volume fino a inizio di cristallizzazione ottenendo circa g 5,5 di prodotto grezzo che venne cristallizzato da acetone acquoso. P. f. 170° - 171° Analisi:

trov. % : N 5,73;

per $C_{13}H_{19}O_3N$ calc. : 5,90.

Azione della β -cloroetildietilammina sull'acido p.ossibenzoico.

Grammi 3,6 di acido p.ossibenzoico si sciolgono in pochissimo alcole assoluto e si aggiungono di una soluzione di etilato sodico preparato da g 1,25 di sodio in 24 cm³ di alcole assoluto. Alla miscela viene aggiunta la β -cloroetildietilammina grezza ottenuta da g 10 del rispettivo cloridrato con K_2CO_3 , estrazione in etere ecc., come già descritto in precedenza. Il tutto si riscalda in tubo chiuso per una notte a 130° . Dopo filtrazione dal cloruro sodico ed eliminazione dell'alcole, il residuo si riprende con etere anidro, si filtra nuovamente, si scaccia il solvente e si distilla nel vuoto. Intorno a 170° a 3-4 mm passa con bassi rendimenti un liquido oleoso che viene riconosciuto per 4-dietilamminoetossibenzoato di etile, per trasformazione nel rispettivo iodoetilato, p. f. 110° - 111° (xviii), anche in miscela con un campione dello stesso prodotto preparato come precedentemente descritto.

⁽¹²⁾ Questo estere è già stato preparato da ROHMANN e KOCH, Arch. Pharmaz. deutsch. pharmaz. Ges., 276, 154-164 (1934), che operarono in soluzione di metilacetone e in presenza di K_2CO_3 . Questi Autori l'ottennero con 30% di resa e descrissero solo il cloridrato, p.f. 154° .

⁽¹³⁾ In un recente brevetto della Squibb [brevetto S. U. 2.404.691 (1946) cfr. C. A. 1947, 157] si descrive il cloridrato del suddetto acido p.f. 160 - 161° , che si ottiene saponificando il p.(β -dietilamminoetossi) benzoato di metile con alcali, acidificando con HCl ecc.

p.ossibenzoato di β -dietilamminoetile.

Secondo la letteratura (7) questo composto viene preparato per azione della dietilammina sul p.ossibenzoato di β -cloroetile. Noi l'abbiamo ripreparato col seguente metodo:

Grammi 13,8 di acido p.ossibenzoico (0,1 mole) si mescolano con g 11,7 di dietilamminoetanolo (0,1 mole) e si fa passare nella miscela, tenuta a 115°-120°, HCl gassoso per qualche ora. Dopo raffreddamento si riprende la massa solida con circa sei volte il suo peso di alcole caldo e si lascia cristallizzare. Si ottiene in tal modo con discreti rendimenti il cloridrato dell'estere, p. f. 185°-186°, dopo una nuova cristallizzazione (dato della letteratura 183°). Analisi della base libera:

trov. % : N 5,95;
per $C_{13}H_{19}N.O_3$ calc. : 5,90.

Azione della β -cloroetildietilammina sul p.ossibenzoato di β -dietilamminoetile.

Grammi 6 del cloridrato dell'estere precedentemente descritto vengono disciolti in poco alcole assoluto e addizionati di una soluzione di g 1,25 di sodio in 25 cm³ di alcole assoluto e della β -cloroetildietilammina grezza ottenuta da g 5,5 del cloridrato. Si scalda il tutto in tubo chiuso per 48 ore a 120°, poi si elabora la massa come già descritto nell'esperienza con l'acido p.ossibenzoico. Alla distillazione si ottennero g 2,6 di un liquido p. e. 155°-162° a 2 mm che viene identificato per 4 dietilammino-etossibenzoato di etile, trasformandolo nel corrispondente iodoetilato (XVIII).

p.(β -dietilamminoetossi) benzoato di β -dietilamminoetile (XIX).

Grammi 7,8 di 4-dietilamminoetossibenzoato di etile e g 4 di dietilamminoetanolo furono riscaldati in bagno d'olio a 110°-120° interni introducendo contemporaneamente nella massa HCl gassoso. Dopo circa 8 ore si riprese con acqua, si pose in libertà l'estere con K_2CO_3 , si estrasse in etere, e si distillò nel vuoto, dopo essiccamento ed eliminazione del solvente. Si ottenne così con basse rese un liquido oleoso p. e. 190°-195° a 2 mm. Una porzione venne trasformata in cloridrato per aggiunta di soluzione eterea di HCl alla soluzione eterea della base. Esso presentava p. f. 180° in accordo coi dati della letteratura (7).

Diiodoetilato del p.(β -dietilamminoetossi) benzoato di β -dietilamminoetile (XX).

Si prepara dall'estere precedente per azione dello ioduro di etile in eccesso. Il prodotto, cristallizzato da alcole assoluto, presenta p. f. 175°-176° con decomposizione. Analisi:

trov. % : I 38,10;
per $C_{23}H_{42}O_3N_2I_2$ calc. : 39,09.