

4. Raffaele FUSCO, Giuseppe PALAZZO e Rico KNÜSLI. — Ricerche sui curari di sintesi. — Nota III. Diesteri alifatici di trialchiletanolammonio.

Riassunto. — Si descrivono numerosi nuovi diesteri alifatici di dialchilamminoetanolo e di trialchiletanolammonio, di cui si danno vari metodi di preparazione.

Résumé. — De nombreux diesters aliphatiques de dialcoylamino-éthanol et de trialcoyléthanolammonium sont décrits dans cet article: nous en donnons différentes méthodes de préparation.

Summary. — Numerous new aliphatic double esters of dialkylethanolamine and trialkylethanolammonium are described and various methods given for their preparation.

Zusammenfassung. — Es werden zahlreiche aliphatische Diester von Dialkylaminoäthanol und Trialkyläthanolammonium samt ihren Herstellungsarten beschrieben.

Le ricerche su cui si riferisce in questa nota costituiscono un'estensione alla serie alifatica dei nostri studi sulla sintesi di sostanze ad attività curarica precedentemente condotti su composti appartenenti alla serie aromatica ⁽¹⁾ e arilalifatica ⁽²⁾.

Nella tabella annessa sono raccolti in forma concisa: le formule brute e strutturali, i valori analitici e alcune costanti fisiche dei 43 composti descritti in questa nota, dei quali solo due (i composti I e IV) risultano prima d'ora preparati. La tabella è divisa in due parti: nella prima figurano gli esteri formati da sette acidi bicarbossilici a catena normale (ossalico, malonico, succinico, glutarico, adipico, pimelico, sebacico) con i due seguenti amminoalcoli:

dimetilamminoetanolo	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
e dietilamminoetanolo	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$,
e con le quattro coline:	
ioduro di colina	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3 \text{I}$,
ioduro di dimetiletiletanolammonio	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{C}_2\text{H}_5 \text{I}$,
ioduro di dietilmetiletanolammonio	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}_3 \text{I}$,
e ioduro di trietiletanolammonio	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \text{I}$.

La seconda parte della tabella comprende gli esteri succinici di un tioalcol, il dietilamminoetantiolo $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

⁽¹⁾ R. FUSCO, G. PALAZZO, S. CHIAVARELLI e D. BOVET, nota I, Gazz. Chim. It., 78, 511 (1948).

⁽²⁾ R. FUSCO, G. PALAZZO, S. CHIAVARELLI e D. BOVET, nota II, Gazz. Chim. It., 78, 951 (1948).

Formula	R =	N.	Analisi		P. f.	P. e.
			Calc.	Trov.		
COO—R COO—R	—CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₃ Cl —CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₃ I	I II	(a) (b)			
COO—R CH ₂ COO—R	—CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ —CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ —CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ I —CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ I	III IV V VI	(c) (d) (e) (f)			
COO—R (CH ₂) ₂ COO—R	—CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ —CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ —CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ I —CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ C ₂ H ₅ I —CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ CH ₃ I —CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ I	VII VIII IX X XI XII	(g) (c) (e) (h) (h) (h)			
COO—R (CH ₂) ₃ COO—R	—CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ —CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ —CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ I —CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ I	XIII XIV XV XVI	(g) (i) (h) (f)			
COO—R (CH ₂) ₄ COO—R	—CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ —CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ —CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ I —CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ C ₂ H ₅ I —CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ CH ₃ I —CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ I	XVII XVIII XIX XX XXI XXII	(e) (g) (h) (h) (h) (l)			

(a) ripreparata secondo le indicazioni di Contardi e Ercoli [Congr. int. Quim. pura apl. 9, V, 163 (1934)].

(b) da cloruro di ossalile e dietilamminoetanolo (2 mol.) in etere anidro a 0°, distillando alla fine l'etere, riprendendo con alcool assoluto, aggiungendo la quantità calcolata di etilato sodico (2 mol.) e di ioduro di etile (2 mol.). Si scalda a ricadere per 4-5 ore, si filtra dal cloruro sodico e si lascia cristallizzare. Rendimenti bassi.

(c) vedi parte sperimentale.

(d) già descritto da Gilman e Johnson (J. Am. Chem. Soc. 50, 3341) che l'ottennero da cloruro di malonile e cloridrato di dietilamminoetanolo secondo una modalità complessa. E' stato da noi ripreparato col metodo 3) della parte sperimentale con modalità analoghe a quanto descritto per il corrispondente estere di dimetilamminoetanolo.

(e) molto solubile in alcool e in acetone. E' stato ottenuto da III con ioduro di metile in soluzione acetonica molto concentrata.

Formula bruta	Analisi		P. f.	P. e.
	Calc.	Trov.		
C ₁₂ H ₂₆ O ₄ N ₂ I ₂ C ₁₈ H ₃₈ O ₄ N ₂ I ₂	I = 42,28	44,4	264°	
C ₁₄ H ₂₂ O ₄ N ₂ C ₁₅ H ₃₀ O ₄ N ₂ C ₁₃ H ₂₈ O ₄ N ₂ I ₂ C ₁₉ H ₄₀ O ₄ N ₂ I ₂	N = 11,38 I = 47,88 I = 41,32	11,18 46,7 44,3	250° 223°	130°/2 mm
C ₁₂ H ₂₄ O ₄ N ₂ C ₁₆ H ₃₂ O ₄ N ₂ C ₁₄ H ₃₀ O ₄ N ₂ I ₂ C ₁₆ H ₃₄ O ₄ N ₂ I ₂ C ₁₈ H ₃₈ O ₄ N ₂ I ₂ C ₂₀ H ₄₂ O ₄ N ₂ I ₂	N = 10,76 N = 8,85 I = 46,64 I = 44,35 I = 41,28 I = 40,4	10,89 8,85 46,4 43,3 41,80 39,9	237° 198° 142° 179°	131°/1-2 mm 152°/1 mm
C ₁₃ H ₂₆ O ₄ N ₂ C ₁₇ H ₃₄ O ₄ N ₂ C ₁₅ H ₃₂ O ₄ N ₂ I ₂ C ₂₁ H ₄₄ O ₄ N ₂ I ₂	N = 10,21 N = 8,48 I = 45,47 I = 39,51	9,36 8,53 45,1 38,8	219° 170°	142°/0,5 mm 192°/3 mm
C ₁₄ H ₂₈ O ₄ N ₂ C ₁₈ H ₃₆ O ₄ N ₂ C ₁₆ H ₃₄ O ₄ N ₂ I ₂ C ₁₈ H ₃₈ O ₄ N ₂ I ₂ C ₂₀ H ₄₂ O ₄ N ₂ I ₂ C ₂₂ H ₄₆ O ₄ N ₂ I ₂	N = 9,71 N = 8,13 I = 44,35 I = 42,28 I = 40,40 I = 38,67	9,97 8,44 42,7 41,3 40,2 38,2	140° 110°-15° 123° 164°	168°/4 mm 194°/5 mm

(f) preparato secondo il metodo 6) della parte sperimentale senza solvente.

(g) preparato secondo il metodo 2) della parte sperimentale.

(h) dalla base biterziaria corrispondente con ioduro alchilico in acetone.

(i) preparato secondo il metodo 1) della parte sperimentale.

(l) preparato secondo il metodo 6) della parte sperimentale in alcool etilico assoluto.

(m) da XXIII e ioduro di metile in alcool metilico assoluto.

(n) da XXVII e ioduro di metile in alcool metilico. Cristallizzato dall'acqua.

(o) da cloruro di succinile e cloridrato del dietilamminoetanolo in benzolo a ricadere per 16 ore, riprendendo con acqua ecc., come per i rispettivi esteri.

(p) da XXXV e ioduro di metile in etere assoluto. Lavato con alcool bollente e non cristallizzato a causa della facile idrolizzabilità.

(q) ottenuto sotto forma di olio vischiosissimo dalla rispettiva base (preparata col metodo 1) della parte sperimentale) e ioduro di etile senza solvente.

Formula	R =	N.	Formula bruta	Analisi		P. f.	P. e.
				Calc.	Trov.		
$\begin{array}{c} \text{COO R} \\ \\ (\text{CH}_2)_5 \\ \\ \text{COO-R} \end{array}$	$\begin{array}{l} -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{I} \end{array}$	XXIII (i) XXIV (i) XXV (m) XXVI (l)	$\begin{array}{l} \text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2 \\ \text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2 \\ \text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}_2 \\ \text{C}_{23}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}_6 \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{N} = 9,27 \\ \text{N} = 7,81 \\ \text{I} = 43,59 \\ \text{I} = 37,86 \end{array}$	$\begin{array}{l} 9,18 \\ 7,94 \\ 43,2 \\ 37,4 \end{array}$	$\begin{array}{l} 160^\circ \\ 123^\circ \end{array}$	$\begin{array}{l} 166^\circ/2-3 \text{ mm} \\ 218^\circ/4 \text{ mm} \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{COO-R} \\ \\ (\text{CH}_2)_8 \\ \\ \text{COO-R} \end{array}$	$\begin{array}{l} -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{I} \end{array}$	XXVII (i) XXVIII (i) XXIX (n) XXX (f)	$\begin{array}{l} \text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2 \\ \text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{N}_2 \\ \text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}_2 \\ \text{C}_{26}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}_2 \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{N} = 8,13 \\ \text{N} = 7,00 \\ \text{I} = 40,40 \\ \text{I} = 35,62 \end{array}$	$\begin{array}{l} 7,75 \\ 7,07 \\ 40,0 \\ 35,6 \end{array}$	$\begin{array}{l} 174^\circ \\ 106^\circ \end{array}$	$\begin{array}{l} 195^\circ/1 \text{ mm} \\ 230^\circ/3 \text{ mm} \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{CO-R} \\ \\ (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{CO-R} \end{array}$	$\begin{array}{l} -\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ -\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{I} \\ -\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array} \text{O} \\ -\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array} \text{O} \cdot \text{CH}_3\text{I} \end{array}$	XXXI (o) XXXII (f) XXXIII (i) XXXIV (h)	$\begin{array}{l} \text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2 \\ \text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2\text{I}_2 \\ \text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N}_2 \\ \text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2\text{I}_2 \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{I} = 40,14 \\ \text{N} = 8,13 \\ \text{I} = 40,40 \end{array}$	$\begin{array}{l} 40,2 \\ 8,19 \\ 40,3 \end{array}$	$\begin{array}{l} 148^\circ \\ 217^\circ \end{array}$	$\begin{array}{l} 195^\circ/4 \text{ mm} \\ 200^\circ/1 \text{ mm} \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{R-OOC-C-H} \\ \\ \text{H-C-COO-R} \end{array}$	$\begin{array}{l} -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{C}_2\text{H}_5\text{I} \end{array}$	XXXV (g) XXXVI (p) XXXVII (f)	$\begin{array}{l} \text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2 \\ \text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}_2 \\ \text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}_2 \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{I} = 46,81 \\ \text{I} = 44,51 \end{array}$	$\begin{array}{l} 45,0 \\ 43,4 \end{array}$	$\begin{array}{l} 253^\circ \\ 227^\circ \end{array}$	$\begin{array}{l} 133^\circ/2 \text{ mm} \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \text{R-OCO-C-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{-COOR} \end{array}$	$\begin{array}{l} -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	XXXVIII (g) XXXIX (h)	$\begin{array}{l} \text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2 \\ \text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}_2 \end{array}$	$\text{I} = 45,47$	$45,0$	180°	$123^\circ/1 \text{ mm}$
$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_4 \begin{array}{l} \text{CH-COO-R} \\ \text{CH-COO-R} \end{array} \end{array}$	$\begin{array}{l} -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{C}_2\text{H}_5\text{I} \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{I} \end{array}$	XL (i) XLI (h) XLII (f) XLIII (g)	$\begin{array}{l} \text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2 \\ \text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}_2 \\ \text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}_2 \\ \text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}_2 \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{I} = 42,43 \\ \text{I} = 40,52 \end{array}$	$\begin{array}{l} 42,0 \\ 40,1 \end{array}$	$\begin{array}{l} 217^\circ \\ 140^\circ \text{ca.} \\ \text{massa vischiosa} \end{array}$	$153^\circ/1 \text{ mm}$

e di un amminoalcol eterociclico,



nonchè i rispettivi iodoalchilati (XXXII e XXXIV). Seguono poi gli esteri di un acido non saturo, il fumarico, di un acido ramificato, il metilsuccinico, e di un acido idroaromatico, l'esaidroftalico.

Le notizie esistenti in letteratura sugli esteri formati dalla colina e dai suoi omologhi con gli acidi bicarbossilici sono estremamente ridotte ⁽³⁾.

Nella sintesi dei nostri prodotti abbiamo applicato agli esteri degli acidi bibasici quanto era in parte già noto per gli esteri degli acidi monobasici. Rimandando alle note in calce alla tabella e alla parte sperimentale i dettagli sui metodi sperimentali, diamo qui l'elenco dei vari metodi, nello stesso ordine in cui sono disposti nella parte sperimentale.

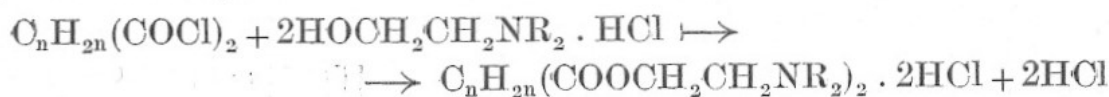
PREPARAZIONE DEGLI ESTERI DI β -DIALCHILAMMINOETANOLO

1) *per azione del cloruro dell'acido sul dialchilamminoetano*. — E' il metodo più semplice e di più largo impiego particolarmente per i cloruri acidi più facilmente accessibili:



Per alcuni cloruri particolarmente reattivi, allo scopo di moderare la reazione, abbiamo adottato la

2) *azione del cloruro dell'acido sul cloridrato del dialchilamminoetano*, secondo l'equazione:

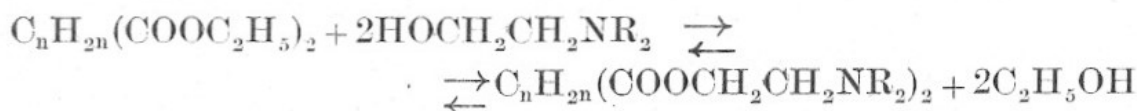


operazione che richiede un riscaldamento più o meno prolungato dei due reattivi in seno a un solvente (cloroformio, clorobenzolo, benzolo;

3) *per doppio scambio tra un estere dialchilico dell'acido e un β -dialchilamminoetano*. — Questo metodo, basato sulla nota reazione di transesterificazione tra esteri ed alcoli è stato da noi sperimentato con successo per alcuni degli esteri descritti in questa nota. E' particolarmente

⁽³⁾ Le uniche notizie a nostra conoscenza in proposito si riferiscono all'ossalilcolina, preparata da CONTARDI e ERCOLI [Congr. int. Quim. pura Apl., 9, V, 163 (1934)] e alla succinilcolina, saggiata da HUNT e TAVEAU [J. Pharm. end exp. Therap., 1, 303 (1909-10)], da LE HEUX (Pfluegers Arch. di Phys., 190, 280) e da CHANG e GADDUM [J. Physiol., 79, 255 (1933)], di cui peraltro non è descritto alcun metodo di preparazione.

indicato per gli esteri malonici, che difficilmente si preparano con altri metodi:



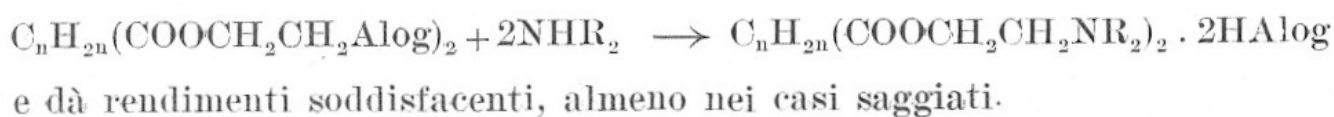
Come catalizzatore è stato impiegato il sodio disciolto nell'aminoalcol;

4) *per azione di una β-cloroetildialchilammina sul sale bisodico dell'acido.* — E' basata sulla reazione:



ed è stata da noi sperimentata solo sul succinato sodico con la β-cloroetildietilammina. I rendimenti non sono stati molto soddisfacenti;

5) *per azione di una dialchilammina sopra un estere di β-alogenoetile.* — Si basa sulla reazione:



PREPARAZIONE DEGLI ESTERI DI TRIALCHILETANOLAMMONIO

Nella grande maggioranza dei casi gli esteri descritti in questa nota sono stati ottenuti per

6) *azione di un ioduro alchilico sopra un estere di dialchilamminoetile secondo l'equazione generale:*



In qualche caso però si è ricorso alla

7) *azione del cloruro dell'acido sopra un sale di trialchiletanolammonio:*



ed è stata infine saggiata la

8) *azione di un estere di β-alogenoetile sopra una trialchilammina:*



già applicata da A. Contardi all'ottenimento dell'ossalilcolina ⁽³⁾.

Nei caratteri fisici e chimici i prodotti descritti in questa nota assomigliano molto ai corrispondenti esteri aromatici, di cui ci siamo occupati in una nota precedente ⁽¹⁾. Le basi biterziarie sono liquidi più o meno altobollenti, distillabili a pressione ridotta senza alterazione, molto solubili in acqua, da cui si separano nuovamente per salatura con carbonato potassico. Gli ioduri biammonici quaternari sono prodotti cri-

stallini incolori, solubilissimi in acqua — fatta eccezione per il sebacato di colina, che si scioglie solo moderatamente in questo solvente — talvolta salabili dalle soluzioni acquose per aggiunta di ioduro sodico o potassico, poco solubili o insolubili in acetone e in etere. Per riscaldamento in ambiente acquoso, a differenza dell'acetilcolina, si idrolizzano piuttosto lentamente, tanto che alcuni sopportano facilmente la sterilizzazione a 120° in autoclave. Fanno eccezione gli esteri ossalici e malonici, che si idrolizzano facilmente anche a bassa temperatura.

Sopra le proprietà farmacologiche dei composti descritti in questa nota sarà riferito a parte su questi stessi Rendiconti.

Ringraziamo il prof. Roberto Intonti e le dottoresse Margherita Marzadro e Maria Gargiulo che hanno effettuato le varie determinazioni analitiche della presente ricerca.

PARTE SPERIMENTALE

PREPARAZIONE DEGLI ESTERI DI β -DIALCHILAMMINOETANOLO

1) *Per azione del cloruro dell'acido sul dialchilamminoetano.* — Riportiamo a titolo di esempio la preparazione dell'adipato del dimetilamminoetano (XVII):

Cloruro di adipile	g	18 (0,1 mol)
Dimetilamminoetano	g	21 (0,23 mol)
Etere anidro	cm ³	250

Si aggiunge la soluzione del cloruro acido in etere (cm³50) alla soluzione eterea del dimetilamminoetano, raffreddando esternamente con acqua e agitando. Alla fine dell'aggiunta si scalda per due ore a ricadere su b. m., si lascia in riposo per una notte, si riprende con circa 50 cm³ di acqua, si decantano gli strati e si addiziona lo strato acquoso, contenente il cloridrato dell'estere, di un egual volume di una soluzione al 50% di K₂CO₃. Si estrae due volte con 100 cm³ di etere per volta, si secca la soluzione eterea su Na₂SO₄ anidro e si elimina il solvente. Si distilla il residuo a pressione ridotta: dopo eliminazione del poco dimetilamminoetano in eccesso, passano a 168° e 4 mm di mercurio g 20 di adipato di dimetilamminoetano (rendimento=71% del teorico).

2) *Per azione del cloruro dell'acido sul cloridrato di β -dialchilamminoetano.* — Il metodo è particolarmente indicato per i cloruri acidi a basso peso molecolare (fino a 6 atomi di C). Ad es., per il cloruro di succinile, il metodo 1) conduce a rendimenti molto bassi e a formazione

di resine scure, particolarmente se non si cura di raffreddare e di diluire fortemente la massa.

Descriviamo, come es. la preparazione del *succinato di dietilamminoetanolo* (VIII).

Cloruro di succinile	g	8
Dietilamminoetanolo	g	13
Clorobenzolo	cm ³	100

In un pallone, contenente la soluzione in clorobenzolo del dietilamminoetanolo, si fa passare, con raffreddamento, HCl gassoso fino a rifiuto, poi si aggiunge il cloruro acido e si scalda per parecchie ore a ricadere sotto agitazione in bagno d'olio finchè sia cessato lo sviluppo di HCl. Alla fine si riprende con acqua, si decantano gli strati, si lava con etere lo strato acquoso, si libera l'estere con carbonato potassico procedendo poi come descritto nell'esempio 1). Alla distillazione a pressione ridotta si hanno circa g 11 di succinato di dietilamminoetanolo (circa 70% del teorico), p. e. 152° a 1-2 mm.

3) *Per doppio scambio tra un estere dialchilico dell'acido e il dialchilamminoetanolo.* — Il metodo è particolarmente indicato per la preparazione degli esteri dell'acido malonico, difficilmente accessibili con gli altri metodi. Si descrive come esempio la preparazione del *malonato di dimetilamminoetanolo* (III).

Etere malonico	g	16 (0,1 mol)
Dimetilamminoetanolo	»	27 (0,3 mol)
Sodio	»	0,02

Si scalda la miscela in un palloncino munito di colonna di Vigreux, distillando man mano che si forma, l'alcol etilico svolto dalla reazione, e controllando che la temperatura in testa alla colonna non superi gli 80°. Si raccolgono in tal modo circa 11 cm³ di alcool. Alla fine si elimina con la pompa ad acqua, riscaldando su b. m., la massima parte del dimetilamminoetanolo in eccesso, si raffredda, si riprende con acqua satura di CO₂ e si separa l'estere con K₂CO₃. Si estrae tre volte con etere, si secca su Na₂SO₄ e si distilla a pressione ridotta, dopo eliminazione del solvente. Il malonato di dimetilamminoetanolo distilla a 124° a 2 mm di mercurio. Rendimento circa 50% del teorico.

4) *Per azione di una β-cloroetilidialchilammina sul sale sodico dell'acido bicarbossilico.* — E' stato applicato solo alla preparazione del *succinato di dietil amminoetanolo*, con rese poco soddisfacenti, come appresso descritto:

In un pallone munito di refrigerante a ricadere con tubo a protezione a CaCl_2 si pongono 0,1 mol di succinato sodico anidro ben polverizzati sospesi in 100 cm^3 di acetone anidro e vi si aggiungono 0,25 mol di β -cloroetil dietilammina. Si riscalda la miscela su b. m. per 18 ore, si filtra dal sale disciolto e si elimina il solvente a pressione ambiente e quindi l'eccesso di clorobase con la pompa ad acqua. Il residuo viene distillato a pressione ridotta. A 152° e 1-2 mm di mercurio passa il succinato di dietilamminoetanolo.

5) *Per azione di una dialchilammina sopra un estere di β -alogenoalchile.* — Il metodo è stato saggiato per l'ottenimento del succinato di dietilamminoetanolo. Si è preparato anzitutto il succinato di β -bromoetile, non descritto in letteratura, col seguente procedimento:

Cloruro di succinile	g 15
Bromidrina etilenica	» 22

Il cloruro dell'acido è stato aggiunto poco per volta alla bromidrina etilenica, raffreddando esternamente con acqua. Si ebbe una reazione esotermica con forte sviluppo di HCl . Si riscaldò alla fine per due o tre ore a ricadere in bagno d'olio a 150° per completare la reazione, si lavò con acqua il prodotto della reazione, che venne quindi estratto in cloroformio, seccato e distillato nel vuoto, dopo eliminazione del solvente. Il succinato di β -bromoetile passò costante a 150° e 1-2 mm. Resa g 20.

Succinato di bromoetile	g 11
Dietilammina	» 20

Si pongono i reattivi in un tubo Carius e si scalda in stufa a 80° per sei ore. Già dopo breve tempo, anche a temperatura ambiente, si osserva la separazione di scaglie lucenti di bromidrato di dietilammina. Alla fine si riprende con soluzione concentrata di K_2CO_3 , si estrae in etere, si secca l'etere su K_2CO_3 e si elimina il solvente e la dietilammina in eccesso. Il residuo viene distillato nel vuoto. Si ha con buone rese il succinato di dietilamminoetanolo con le caratteristiche già descritte.

PREPARAZIONE DEGLI ESTERI DI TRIALCHILETANOLAMMONIO

6) *Per azione di un ioduro alchilico sopra un estere di dialchilamminoetanolo.* — E' il procedimento che abbiamo più largamente impiegato. Solo in rari casi si è operato senza solvente e precisamente per gli esteri di acidi a piccolo numero di atomi di carbonio e solo per le reazioni con ioduro d'etile, ciò a causa della maggior solubilità nei solventi organici dei rispettivi ioduri quaternari (ad es. malonato dello ioduro di trietile-

tanolammonio). Generalmente però è preferibile l'impiego di un solvente e in particolar modo dell'acetone in cui i sali quaternari non sono solubili. L'operazione si conduce nel miglior modo sciogliendo l'estere in circa 10 volte il suo volume di acetone anidro e aggiungendo un eccesso di ioduro alchilico che, particolarmente nel caso dello ioduro di metile e degli esteri a funzione dimetilamminica, reagisce prontamente con notevole sviluppo di calore, rendendo necessario un raffreddamento esterno. Cessata la fase esotermica, la reazione si completa per riscaldamento su b. m. a ricadere per circa mezz'ora, curando di non surriscaldare la massa che si separa per evitare che si colori in giallo. Molto spesso il sale quaternario si separa allo stato cristallino già durante la reazione, talvolta invece si deposita al fondo del pallone come un olio denso che però si porta a cristallizzazione per sfregamento. Per alcuni sali particolarmente poco solubili in alcool (come il pimelato e il sebacato di colina) si è operato in alcool metilico anidro con risultati altrettanto buoni. Finita la reazione, dopo raffreddamento in ghiacciaia i sali vengono filtrati alla pompa e ricristallizzati da un opportuno solvente. D'impiego assai generale si è mostrato l'alcool etilico; per i primi termini della serie e particolarmente per i sali recanti molti gruppi etilici si è usato l'alcool assoluto per la elevata solubilità in acqua dei prodotti in questione. I sali di colina di acidi a lunga catena possono essere purificati per cristallizzazione dall'acqua.

Alla determinazione del punto di fusione si sono osservate notevoli variazioni a seconda della velocità di riscaldamento del bagno, dovuta al fatto che i prodotti generalmente si decompongono con il riscaldamento. *Per tale ragione i valori segnati in tabella hanno un valore più che altro indicativo.*

7) *Per azione del cloruro dell'acido sopra un sale di trialchiletanolammonio.* — Si riporta a titolo di esempio la preparazione del cloruro di succinilcolina:

Cloruro di colina	g	30
Cloruro di succinile	g	17
Toluolo	cm ³	100

Si scalda la miscela a ricadere in bagno d'olio per circa 8 ore, finché i cristalli di cloruro di colina siano interamente scomparsi e sia cessato lo sviluppo di HCl. Alla fine si decanta il toluolo dallo strato oleoso sottostante, si eliminano nel vuoto le ultime tracce di solvente e si cristallizza il prodotto sciogliendolo in poco alcool metilico assoluto e precipitandolo per aggiunta di acetone. Si ha così con ottime rese il cloruro di succinilcolina p. f. 143°. Una porzione di questo venne trasformata

in ioduro sciogliendola in acqua e aggiungendo una soluzione concentrata di KI. Il prodotto separatosi, purificato per cristallizzazione dall'alcool, aveva le stesse caratteristiche dello ioduro di succinilcolina.

8) *Per azione di un estere di β -alogeno etile sopra una trialchilamina.* — E' stato saggiato per la preparazione del bromuro di succinilcolina.

Succinato di β -bromoetile	g 6
Soluzione benzenica di trimetilamina al 13% in	
peso	g 50

Si scalda in tubo chiuso per 6 ore a 80°. Si osserva la separazione di un prodotto cristallino che viene filtrato e cristallizzato dall'alcool. Rendimenti buoni. p. f. 219°.
