

ATTI  
DELLA  
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCCIV.

1907

---

SERIE QUINTA

---

RENDICONTI

---

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

---

VOLUME XVI.

2° SEMESTRE.



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1907

**Chimica.** — *Su alcuni derivati azoici del guaiacolo* <sup>(1)</sup>. Nota di AMEDEO COLOMBANO e BATTISTA LEONARDI, presentata dal Socio S. CANNIZZARO.

Per quanto da lunghi anni sia noto in terapia e diffuso in commercio il guaiacolo, ed allo scopo di variarne le sue proprietà chimiche e fisiologiche si sia da esso preparato un gran numero di derivati, tuttavia poco o nulla erano stati studiati i prodotti che questo fenolo può dare per copolazione col diazonio sale.

Interessandoci, per altre ricerche che ci eravamo proposti, di avere un certo numero di derivati azoici di questo fenolo, ne abbiamo preparati diversi, ma poichè per la partenza di uno di noi deve interrompere il lavoro in comune, così pubblichiamo nella presente Nota i prodotti finora ottenuti, riservandoci, l'altro che resta, di estendere queste ricerche.

Della numerosa serie di prodotti che per copolazione e del guaiacolo col diazonio sale, ottenuto da amine diverse, si poteva prevedere, non era noto finora che il benzolazoguaiacolo ottenuto la prima volta da Jacobson, Jaenicke e Meyer <sup>(2)</sup> con un processo alquanto lungo e complicato, ed ultimamente da Mameli e Pinna che se ne servirono per la preparazione del p. iodoguaiacolo da loro recentemente descritto <sup>(3)</sup>.

Noi abbiamo cercato di estendere lo studio di questi azoderivati preparandone altri sei, di molti dei quali abbiamo ottenuti i derivati metilici, etilici ed acetilici e di qualcuno di questi ultimi anche il prodotto di riduzione, come l'acetilaminoguaiacolo, per altra via recentemente ottenuto da Fichter e Schwal <sup>(4)</sup>.

La preparazione di questi azoguaiacoli veniva condotta quasi sempre nello stesso modo: la soluzione alquanto acida di una molecola del diazonio sale, tenuta alla temperatura di circa 0° veniva aggiunta, versando a poco a poco e sempre agitando la massa, con robusta bacchetta di vetro, alla soluzione fortemente alcalina e fredda di una molecola di guaiacolato sodico in acqua.

In questo modo appena le prime gocce della soluzione acida del diazonio sale cadevano nella soluzione alcalina del fenolo, si formava un pre-

<sup>(1)</sup> Lavoro eseguito nell'Istituto Chimico farmaceutico della R. Università di Cagliari diretto dal prof. L. Francesconi.

<sup>(2)</sup> Berichte, XXIX, 2685.

<sup>(3)</sup> Arch. di farm. speriment. e scienze affini, vol. VI, fasc. IV.

<sup>(4)</sup> Berichte, XXXIX, 3339.

cipitato colorato, che diventava presto abbondante, talvolta grumoso, quasi sempre nettamente cristallino.

Raccolto questo precipitato, veniva filtrato alla pompa, asciugato per bene e quindi cristallizzato da alcool ed acqua: si otteneva così già dalla prima cristallizzazione quasi puro, e purissimo dopo altre due o tre cristallizzazioni.

Il rendimento, così operando, è quasi sempre teorico per l'azocorpo cercato; e solo per il benzolazoguaiacolo si ottiene in piccola quantità anche il disazo.

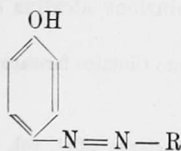
Gli eteri alcoolici di questi azoguaiacoli, di cui però abbiamo appena incominciato lo studio, vennero preparati, gli etilici per mezzo della solita reazione dei ioduri alcoolici sul sale sodico, ed i metilici più frequentemente per mezzo del solfato dimetilico che, come uno di noi <sup>(1)</sup> ha recentemente dimostrato, si presta benissimo alla eterificazione di questi ossiazocomposti per la grande velocità di reazione e per il rendimento quasi sempre teorico che con esso si ottiene.

Gli acetilderivati d'altra parte venivano preparati per azione dell'anidride acetica, a caldo, in presenza di acetato sodico fuso sull'azoguaiacolo: si ottengono facilmente e con buon rendimento, e sono sufficienti una o due cristallizzazioni dall'alcool o dalla ligroina per averli puri.

La mancanza di tempo ci ha invece impedito di potere, come era nostro precipuo intendimento, preparare per riduzione di questi eteri ed acetilderivati, gli aminocorrispondenti e per successiva copulazione cogli acidi mono e bibasici della serie grassa di arrivare a prodotti che la teoria lasciava prevedere facili ad ottenersi e dotati di proprietà fisiologiche, avendo essi un'analogia di costituzione con altri prodotti già vantaggiosamente introdotti nella pratica terapeutica.

Diremo soltanto che per riduzione dell'acetilderivato del  $\beta$ . naftilazoguaiacolo per mezzo della fenilidrazina noi eravamo riusciti ad ottenere un prodotto che corrisponde nel punto di fusione a quello recentemente dato da Fichter e Schwal <sup>(2)</sup> per l'acetilaminoguaiacolo da loro recentemente ottenuto per altra via, per acetilazione cioè del 4. aminoguaiacolo.

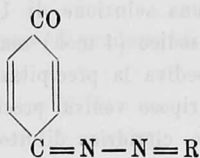
Queste ricerche tuttavia, lasciando prevedere risultati abbastanza interessanti, verranno riprese e completate con lo scopo anche di apportare qualche contributo nella discussione che già da tanti anni si agita fra i chimici, circa la costituzione di questi p. azofenoli che, come è noto, insieme agli o. ossiazocomposti ed ortoaminoazocomposti, alcuni vorrebbero considerare come ossiazocomposti dalla formula:



(<sup>1</sup>) V. Nota precedente.

(<sup>2</sup>) Loc. cit.

ltri invece come idrazoni dei parachinoni:



Accenneremo solo che finora abbiamo osservato che questi azoderivati del guaiacolo si comportano come dei veri azofenoli. Essi infatti:

1°). Sono tutti facilmente solubili a freddo negli idrati alcalini e neppure dopo lungo tempo si ha idrolisi del sale formatosi.

2°). Trattati tanto con ioduri alcoolici che con solfato dimetilico, danno, tutti, facilmente, gli eteri ossidi corrispondenti che sono stabili, al contrario di molti degli isomeri *orto*.

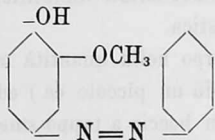
3°). Con anidride acetica ed acetato sodico, danno tutti in quantità teorica e facilmente purificabili, i corrispondenti acetilderivati.

4°). Aggiungeremo a queste per quanto non senza riserva, non avendo sufficientemente estese al riguardo le esperienze, che gli acetilderivati di questi azoguaiacoli per riduzione con fenilidrazina danno l'acetilp.aminocorrispondente il che potrebbe dimostrare la funzione azofenolica di questi corpi.

#### PARTE SPERIMENTALE.

##### I. Benzolazoguaiacolo.

Il benzolazoguaiacolo



era stato preparato, come più sopra abbiamo accennato, da Jacobson, Jaenicke e Meyer <sup>(1)</sup> ed ultimamente da Mameli e Pinna <sup>(2)</sup> mediante la reazione del diazonio sale sui fenoli.

Interessandoci averne una certa quantità per ottenere gli eteri e l'acetile derivato non ancora studiati, l'abbiamo preparato seguendo il metodo dai due ultimi indicato e siamo riusciti ad averlo puro e con un rendimento quasi teorico.

Gr. 93 di anilina (1 mol.) sciolti in 272.5 di acido cloridrico (3 mol.) venivano diazotati a 0°, con 103 gr. di nitrito sodico (1 1/2 mol.).

(<sup>1</sup>) Loc. cit.

(<sup>2</sup>) Loc. cit.

La soluzione del cloruro di diazobenzene così ottenuta, veniva versata lentamente ed agitando in una soluzione di 124 gr. di quaiacolo (1 mol.) sciolti in 160 gr. di idrato sodico (4 mol.) mantenuta intorno a 0°.

L'eccesso di alcali impediva la precipitazione dell'ossiazocomposto, che però dopo parecchie ore di riposo veniva precipitato aggiungendo a poco a poco una soluzione di acido cloridrico diluito. Il prodotto che si separava in fiocchi rossi, veniva cristallizzato da miscela idroalcolica, dalla quale forma bei ciuffi di cristalli aghiformi rossi fusibili a 71°.

In piccola quantità, così operando, si separava pure una frazione p. f. 150° di guaiacoldisazobenzolo.

*Acetilderivato.* — Si prepara facilmente facendo bollire a ricadere per alcune ore il derivato azoico con un piccolo eccesso sul calcolato, di anidride acetica ed acetato sodico fuso.

Versato quindi in acqua fredda, il prodotto della reazione presto si solidifica in una massa giallo-rossa che cristallizza facilmente dalla ligroina in bei cristalli aghiformi rosso-bruni p. f. 61°.

Analisi:

Sostanza: gr. 0,4196; N. cc. 36,25; T. 11°; H. 756 mm.

|   | Trovato % | Calcolato per $C_{13}H_4N_2O_2$ |
|---|-----------|---------------------------------|
| N | 9,96      | 10,36                           |

È facilmente solubile in alcool, etere, benzolo, cloroformio: leggermente solubile in acqua, insolubile negli idrati alcalini.

*Etere metilico.* — Venne preparato nel modo descritto da uno di noi in altra Nota <sup>(1)</sup> per azione del solfato dimetilico sulla soluzione del benzolazoguaiacolo in potassa caustica.

Basta sciogliere l'azocorpo nella quantità calcolata (1 mol.) di potassa caustica al 10 % (1 mol. più un piccolo ec.) ed alla soluzione così ottenuta, in imbuto a rubinetto od in boccia a tappo smerigliato, aggiungere il solfato dimetilico (1 mol. più un picc. eccesso) ed agitare fortemente. Si nota subito un leggero riscaldamento e quindi un precipitato che mano mano va raccogliendosi al fondo del recipiente in gocce oleose nere.

Raccolto all'indomani questo deposito oleoso e lavato bene con soluzione diluita di KOH, col riposo o con miscuglio frigorifero si ottiene in una massa solida che cristallizzata dall'alcool o meglio dalla ligroina fonde a 53-54°.

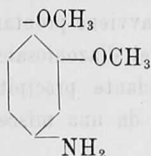
È solubile nei solventi organici più comuni, insolubile negli idrati alcalini.

L'etere metilico del benzolazoguaiacolo, corrispondente al benzolazoveratrol, era stato preparato per azione dei ioduri alcoolici sul guaiacolato

(1) Colombano, loc. cit.

sodico da Jacobson, Jaeniche e f. Meyer (1). Il loro prodotto fonde però a 44,5-45°.

Abbiamo tentato di ottenere il prodotto di riduzione, cioè l'aminoveratrol o veratrilamina



ma con risultato ancora non troppo buono.

*Etere etilico.* — Venne preparato nel solito modo, per azione cioè dei ioduri alcoolici sul sale sodico dell'azoguaiacolo.

Gr. 4,5 di benzolazo puro disciolti in alcool assoluto vennero versati in una soluzione, anch'essa in alcool assoluto, di etilato sodico contenente gr. 1 circa di sodio. Al miscuglio così preparato si aggiunsero gr. 6 di ioduro di etile e si fece bollire a ricadere per alcune ore.

Dopo questo riscaldamento, distillato l'eccesso di alcool, si versò il residuo in acqua fredda: si formò tosto un precipitato abbondante di color giallo-canarino, che dopo qualche tempo si riunì in ciuffi cristallini.

Raccolto, lavato con soluzione di soda e cristallizzato da alcool ed acqua si ottiene subito in bellissimi, lunghi aghi setacei, disposti anche a ciuffi, fusibili a 86-89°.

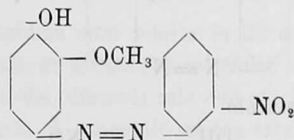
Analisi:

Sostanza: gr. 0,2920; CO<sub>2</sub> gr. 0,7512; H<sub>2</sub>O gr. 0,1686:

|   | Trovato % | Calcolato per C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> |
|---|-----------|---|
| C | 70,12     | 70,31   |
| H | 6,40      | 6,25  |

Questo etere è completamente insolubile negli idrati alcalini, facilmente solubile nei comuni solventi organici.

II. o. Nitrobenzolazoguaiacol.



Per la preparazione dell'o. nitrobenzolazoguaiacolo si disciolsero gr. 13,8 di o. nitroanilina pura in 23,35 cc. di HCl (d. 1,20), si diluì con acqua

(1) B. XXIX, 2686.



ed alla soluzione ottenuta, mantenuta a circa 0°, si aggiunsero gr. 10,3 di nitrito sodico sciolti in circa 100 cc. d'acqua. Il diazoniosale così ottenuto si versò a poco poco nella soluzione di guaiacolato sodico, preparato sciogliendo gr. 12,4 di guaiacol in 80 cc. di idrato sodico al 20 %.

La reazione come sempre avviene prontamente e con rendimento teorico.

Appena le prime gocce del diazoniosale cadono nella soluzione sodica del fenolo, si forma un abbondante precipitato rosso-granato grumoso che raccolto, lavato e cristallizzato da una miscela idroalcolica dopo due o tre volte è puro.

Analisi:

Sostanza: gr. 0,1160; N. cc. 15,5; T. 16°; H. 762 mm.

|   | Trovato % | Calcolato per C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> |
|---|-----------|---|
| N | 15,62     | 15,34   |

Massa color rosso-granato costituita da minuti cristallini aghiformi, leggeri fusibili a 144°.

È facilmente solubile nei solventi organici, alcool, etere, cloroformio ecc. e negli idrati alcalini dà una bella colorazione di color rosso-vinoso.

*Etere metilico.* — Venne preparato nel modo descritto da uno di noi <sup>(1)</sup> per mezzo del solfato dimetilico. Si ottiene facilmente e con rendimento teorico in bei cristallini lucenti di color rosso-cupo p. f. 152°.

Analisi:

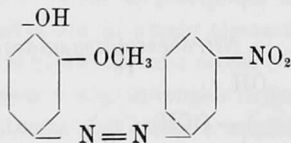
Sostanza: gr. 0,2582; CO<sub>2</sub> gr. 0,5516; H<sub>2</sub>O gr. 0,1145.

|   | Trovato % | Calcolato per C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> |
|---|-----------|---|
| C | 58,24     | 58,53   |
| H | 4,88      | 4,52  |

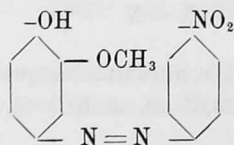
È completamente insolubile in acqua e negli idrati alcalini, e poco solubile negli acidi minerali.

III. *m. e p. Nitrobenzolasoguaiacolo.*

Il *m. nitro*



ed il *p. nitrobenzolasoguaiacolo*



<sup>(1)</sup> Colombano, loc. cit.

vennero preparati usando le stesse quantità molecolari impiegate per la preparazione dell'isomero precedentemente descritto.

Il prodotto della diazotazione del *meta* era di color giallo tendente al rosso che cristallizzò da miscela idroalcolica in aghi dello stesso colore fondenti a 124°.

Analisi:

Sostanza: gr. 0,3084; N. cc. 42,2; T. 20°; H. 760 mm.

|   | Trovato % | Calcolato per C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> |
|---|-----------|---|
| N | 15,65     | 15,38   |

Il prodotto ottenuto dalla copulazione del guaiacolo col cloruro del p.nitrodiazobenzol era bruno-cioccolato e cristallizzò subito e benissimo da miscela idroalcolica in cristalli aghiformi splendenti, p. f. 125-135°.

*Acetilderivato del m.nitrobenzolazoguaiacol.* — Di questi tre azoguaiacoli non fu potuto preparare che un solo acetilderivato: quello del m.nitro, che si ottenne nel modo già descritto per l'acetile del benzolazoguaiacolo.

Cristallizzato dalla ligroina l'acetilderivato dal m.nitrobenzolazoguaiacolo si presenta in bei cristalli, p. f. 95-97°.

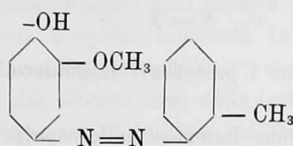
Analisi:

Sostanza: gr. 0,2244; N. cc. 25,7; T. 15°; H. 762 mm.

|   | Trovato % | Calcolato per C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> |
|---|-----------|---|
| N | 13,45     | 13,33   |

È facilmente solubile in alcool, etere, cloroformio, benzolo, insolubile negli idrati alcalini.

VI. o. *Totulazoguaiacol.*



Gr. 10,7 di ortotoluidina pura sciolta in 23 cc. di HCl (d. 1,20) vennero diazotati con gr. 10,3 di nitrito sodico sciolti in circa 100 cc. di acqua.

La soluzione fredda del diazonio sale così ottenuta venne quindi versata a poco a poco ed agitando il miscuglio su una soluzione parimenti fredda di guaiacolato sodico, ottenuta sciogliendo gr. 12,4 di guaiacol in 160 cc. di NaOH al 10 %.

L'eccessiva alcalinità della soluzione impediva la precipitazione dell'ossiazo libero che si otteneva facilmente aggiungendo a poco a poco una soluzione di acido cloridrico diluito.



Cristallizzato da alcool ed acqua dopo due o tre volte, si ha in cristalli aghiformi di color rosso-bruno che fondono a 85°.

Analisi:

Sostanza: gr. 0,1724; N. cc. 17,4; T. 11°; H. 756,4 mm.

|   | Trovato % | Calcolato per C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> |
|---|-----------|---|
| N | 11,97     | 11,57   |

*Acetilderivato.* — Si prepara facendo bollire a ricadere a bagno di lega gr. 7,26 dell'azoguaiacolo con un eccesso di anidride acetica ed acetato sodico fuso. Il prodotto ottenuto si versa in acqua nella quale in parte si discioglie colorandola in rosso-aranciato.

Raccolta su filtro la massa solida formatasi e lavata con idrato sodico ed acqua si cristallizzò alcune volte dalla ligroina.

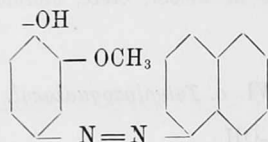
Analisi:

Sostanza: gr. 0,3282; N. 29; T. 12°; H. 746 mm.

|   | Trovato % | Calcolato per C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> |
|---|-----------|---|
| N | 10,29     | 9,86  |

Cristallizza dalla ligroina in grossi romboedri rosso-ranciati p. f. 87°. È solubile in alcool, etere, benzolo, cloroformio ecc., alquanto solubile in acqua, insolubile negli idrati alcalini.

V. *α*. Naftilazoguaiacolo.



Venne preparato come i precedenti azoguaiacoli dal diazonio sale della *α*.naftilamina.

Il prodotto giallo-bruno formatosi nella copolazione si ha in aghi brunonerastri che fondono a 125°.

Analisi:

Sostanza: gr. 0,4196; N. cc. 35,2; T. 13°; H. 750 mm.

|   | Trovato % | Calcolato per C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> |
|---|-----------|---|
| N | 9,78      | 10,07   |

*Acetilderivato.* — Gr. 8,34 di *α*.naftilazo puro si trattarono con gr. 3 di anidride acetica in presenza di acetato sodico fuso.

Si riscaldò su bagno di lega a ricadere per alcune ore, quindi si versò il prodotto ottenuto in acqua fredda che non venne colorata essendovi inso-

lubile. Si formò un olio denso che agitato con bacchetta di vetro si rapprese in una massa facilmente polverizzabile.

Cristallizzato dalla ligroina si ha puro.

Analisi:

Sostanza: gr. 0.2382; N. cc. 19; T. 19°; H. 756 mm.

|   | Trovato % | Calcolato per $C_{19}H_{16}N_2O_3$ |
|---|-----------|------------------------------------|
| N | 9,16      | 8,75                               |

Cristalli aghiformi di color rosso-ranciato-oscuro, p. f. 105-110°. Solubile in alcool, etere, benzolo, cloroformio; insolubile in acqua e negli idrati alcalini.

#### VI. $\beta$ . Naftilazoguaiacolo.

Venne preparato come l'isomero precedente.

Il prodotto formatosi ha lo stesso colore dell' $\alpha$ .naftilazo.

Dalla solita miscela idroalcolica a parti quasi uguali precipita in parte resinosa e nera, perciò si cristallizza dall'acqua con piccolissima quantità di alcool.

In questo modo si ha subito in bei fiocchi di color giallo-pallido, dopo alcune cristallizzazioni fus. a 92-94°.

Analisi:

Sostanza: gr. 0,2370; N. 20,5; T. 16°; H. 760 mm.

|   | Trovato % | Calcolato per $C_{17}H_{14}N_2O_2$ |
|---|-----------|------------------------------------|
| N | 10,08     | 10,07                              |

*Etere metilico.* — Venne preparato col processo descritto da uno di noi <sup>(1)</sup> per mezzo del solfato dimetilico.

Gr. 11,0 di  $\beta$ .naftilazoguaiacolo puro vennero sciolti in 20 cc. di KOH al 10 % ed alla soluzione limpida, contenuta in un imbuto a rubinetto, vennero aggiunti gr. 6 di solfato dimetilico.

Appena una goccia del solfato cade nella soluzione si nota una colorazione azzurro-violacea che subito sparisce, mentre la soluzione si riscalda sensibilmente.

Il miscuglio agitato fortemente dà presto un abbondante precipitato che raccolto, lavato con soluzione diluita di KOH e cristallizzato dall'alcool fonde a 103-105° e presenta tutti i caratteri già descritti da uno di noi <sup>(2)</sup>.

Di questo etere abbiamo fatto la riduzione per mezzo della fenilidrazina, ma per la scarsa quantità del prodotto ottenuto non abbiamo finora potuto analizzarlo e farne lo studio.

<sup>(1)</sup> Loc. cit.

<sup>(2)</sup> Loc. cit.

*Acetilaminoguaiacolo.*

L'acetilaminoguaiacolo è stato descritto nei suoi caratteri in una Nota pubblicata da Fichter e Schwal<sup>(1)</sup> ed era stato ottenuto per acetilazione del 4.aminoguaiacolo.

Noi l'abbiamo invece ottenuto per riduzione dell'acetilderivato di un azoguaiacolo (l'ortotoluolazo) per mezzo della fenilidrazina che, come è noto, è stata recentemente adoperata, come riducente anidro, da Oddo e Puxeddu<sup>(2)</sup> per ottenere gli aminofenoli dagli ossiazocomposti.

Il prodotto da noi ottenuto in questo modo facilmente ed in quantità quasi teorica corrisponde nel punto di fusione e nei suoi caratteri chimici al prodotto di Fichter e Schwal: cristallizzato infatti dalla benzina due o tre volte si ha in scagliette lucenti che difficilmente imbruniscono all'aria, p. f. 118-122°.

Si scioglie negli idrati alcalini senza però dare la colorazione caratteristica rosso-granato degli azoguaiacoli ed è solubile negli acidi, al contrario di quanto avviene per questi azocomposti.

Ora se, come alcuni vorrebbero, la costituzione di questi p.ossiazo, fosse analoga a quella degli *orto* ed il gruppo acetile non fosse stabilmente legato all'ossidril fenico ma al gruppo azoico, avrebbe dovuto formarsi per riduzione l'aminoguaiacolo il quale come è noto però fonde a 177-178°.

*Chimica — Ulteriori ricerche sopra alcuni sali complessi dell'iridio. — Iridoossalati.* Nota di C. GIALDINI, presentata dal Socio S. CANNIZZARO.

*Sale di argento.*  $\text{Ir}(\text{C}^{\circ}\text{O}^{\circ})^3 \text{Ag}^3 \cdot 3 \text{H}^{\circ}\text{O}$ .

Il sale di argento può ottenersi sia per doppia decomposizione del sale di potassio col nitrato d'argento, sia dalla soluzione primitiva, contenente l'acido iridoossalico col nitrato o con l'acetato di argento. Molto meglio però è adoperare l'acetato che non il nitrato, poichè l'acido nitrico posto in libertà dalla reazione (ed anche in parte il nitrato potassico) agiscono energicamente sulla soluzione del sale ed in breve la decompongono, specie colla concentrazione e col riscaldamento.

Per ottenere il sale di argento adoperai una soluzione di iridoossalato potassico ben raffreddata e vi aggiunsi una soluzione di acetato di argento in leggero difetto. Ottenni immediatamente un precipitato giallo arancio denso e fiocoso che si depose al fondo del vaso.

(<sup>1</sup>) Berichte, loc. cit.

(<sup>2</sup>) Gazz. Chim., 1905, II, 598.