

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCCV.

1908

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME XVII.

2° SEMESTRE.



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1908

Chimica — *Equilibri negli stereoisomeri della santonina* ⁽¹⁾.

Nota di MARIO LEVI-MALVANO e ANTONIO MANNINO, presentata dal Socio PATERNÒ.

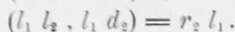
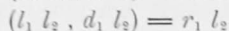
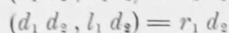
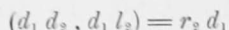
Nella ricca serie dei derivati della santonina studiati dal Cannizzaro e dai suoi allievi, s'incontrano fra altri due gruppi interessanti di stereoisomeri: gli acidi santonosi e le desmotroposantonine. L'acido santonoso contiene due atomi di carbonio asimmetrici, non simili; teoricamente dovrebbero dunque esistere i quattro isomeri



due a due antipodi, e i due inattivi



Inoltre potrebbero esistere le quattro forme parzialmente attive



La desmotroposantonina contiene, secondo la formola più probabile, tre atomi di carbonio asimmetrici dissimili: dovrebbero dunque esistere otto forme attive e quattro inattive, e potrebbero esistere ventiquattro forme parzialmente attive.

Alla possibile esistenza di questi cosiddetti « racemi parziali » accennò pel primo E. Fischer ⁽²⁾, il quale però da esperienze fatte con acidi mannonico e gluconico ottenne risultati negativi.

Invece il Ladenburg ⁽³⁾ ed i suoi collaboratori ottennero: *r*-pirotartrato di chinina, racemato di stricnina, *r*-bitartrato di β -pipecolina.

Oltre questi tre composti che, come sali, si possono considerare come un caso speciale nella categoria dei racemi parziali, il solo A. Andreocci ⁽⁴⁾, per quanto ne sappiamo noi, ottenne un racemo parziale per fusione e successiva cristallizzazione dall'alcool, o per semplice cristallizzazione della miscela di due acetildesmotroposantonine stereoisomere, una destrogira fusibile

⁽¹⁾ Lavoro eseguito nell'Istituto Chimico della R. Università di Roma.

⁽²⁾ Ber. chem. Ges. 27, 3225, 1894.

⁽³⁾ Ber. Chem. Ges. 31, 927, 1898; 32, 50, 1899.

⁽⁴⁾ Gazz. chim. it. 29, a. 513, 1899.

a 156°, l'altra levogira fusibile a 154°, però non appartenenti alla medesima coppia di antipodi.

F. Millosevich (1) dice che ottenne da questo racemo bei cristalli con faccie che si prestano a discrete misure: sono emimorfi e appartengono al sistema monoclinico; invece delle due forme attive, che generano il racemo parziale, una sola, trimetrica, si mostrò adatta a misure cristallografiche: dall'altra, malgrado ripetuti tentativi con diversi solventi, non fu possibile ottenere che aghi sottili non terminati all'estremità.

Gli altri racemi ottenuti nel gruppo della desmotroposantonina sono:

la desmotroposantonina e l'acetildesmotroposantonina inattive, che si ottennero in cristalli piccolissimi inadatti a misure goniometriche;

l'etildesmotroposantonina racemica, pure non studiata cristallograficamente; una sola delle due forme attive, la etilodesmotropo fu ottenuta in tavole monocline emimorfe.

In conclusione ritroviamo qui il caso, molto frequente in chimica organica, della difficoltà di sapere con certezza se le combinazioni inattive sono veri racemi o conglomerati o pseudoracemi. Questa difficoltà ha provocato appunto alcuni anni or sono una discussione (2) sui criteri più adatti alla diagnosi degli inattivi, e se ne concluse che i migliori metodi siano le misure cristallografiche e le determinazioni di peso specifico, ma che, sia per l'uno che per l'altro, nella grandissima maggioranza dei casi manca il materiale adatto ad ottenere risultati netti.

In seguito a ciò, il Roozeboom mostrò come la determinazione delle curve di solubilità e delle curve di fusione delle miscele dei due enantiomorfi permetta di stabilire rigorosamente l'esistenza di un racemo nei limiti di temperatura, che comprendono quelle curve. Dopo di lui G. Bruni (3) indicò nella determinazione delle curve criodratriche di miscele di racemi e dei loro componenti, un altro metodo adatto alla diagnosi degli inattivi nei limiti delle temperature criodratriche. Adriani (4) poi mostrò come lo stesso metodo usato con solventi fusibili a temperature diverse permetta di stabilire entro limiti abbastanza ristretti di temperatura il punto di transizione di un racemo.

Questi metodi, pur così sicuri e fecondi, non hanno finora provocato molti lavori sperimentali: noi ne conosciamo soltanto uno di Centnerswer (5), due di Adriani (6), uno di Smits (Lieb. Ann. 325. 344 (1902)) e uno di Bruni (Gazz. Chim. 35. B. 111). Tutti studiano casi di stereomeri a uno e a due atomi

(1) Rend. Acc. Lincei, 17; 17 gennaio 1904.

(2) v. Ladenburg, Ber. chem. Ges. 32, 864.

(3) Rend. Acc. Lincei, 1899, 332, 4 aprile.

(4) Z. phys. 36, 168, 1901.

(5) Z. phys. ch. 29, 715, 1892.

(6) Z. phys. ch. 33, 415, 1900 e 36, 168, 1901.

di carbonio simmetrici. Nell'intento di aumentare il materiale sperimentale intorno a quest'argomento, noi abbiamo studiato alcuni casi nel gruppo della desmotroposantoina a tre atomi di carbonio e dell'acido desmotroposantoinico a due atomi di carbonio simmetrici.

In questa prima Nota pubblichiamo i risultati ottenuti colle miscele degli stereomeri seguenti:

1. *D₂* e levosantoina.
2. *D₂* e levodesmotroposantoina.
3. *D₂* e levodesmotroposantoina.
4. Acido desmotroposantoinico e acido levodesmotroposantoinico.
5. Acido desmotroposantoinico e acido mesodesmotroposantoinico.

Il caso dell'acido desmotroposantoinico è particolarmente interessante per le seguenti ragioni. L. Braccusi nella sua bella monografia sulla sintassi dei due acidi desmotroposantoinici si consente tre isomeri otticamente attivi:

Ac. mesosantoinico	$\alpha_D = +74$	p. f. = 179°
Ac. levosantoinico	$\alpha_D = -74$	p. f. = 179°
Ac. desmotroposantoinico	$\alpha_D = -53$	p. f. = 175°

Supponendo ora $d_1 > d_2$ e che gli acidi destro e levo formino la coppia *D₂* e *L₂*

$$(d_1, d_2), (l_1, l_2).$$

L'acido desmotropico corrispondente a d_1, d_2 ; mancherebbe perciò solo d_1, d_2 . Per le difficoltà per un serie di buone ragioni, di cui ci limitiamo a ricordare quella che i cristalli del derivato etilico dell'acido presentano uno sviluppo di forme perfettamente obbedite, propendeva a credere che l'acido desmotroposantoinico fosse un racemo parziale; e in questo caso potrebbe rappresentarsi col seguente schema



La costruzione di un diagramma di stato non può qui risolvere rigorosamente la questione: perché manca una delle due forme attive; può però aiutare a risolverla.

L'apparecchio adoperato per la determinazione del punto di fusione delle miscele era costituito da una provetta immersa in un bagno d'olio di vaselina; tale la provetta quanto il bagno muniti di agitatore e di termometro. Il termometro, immerso nella provetta, era diviso in quinti di grado.

Le miscele erano fatte partendo da una quantità pesata di una delle due forme e aggiungendo ogni volta una quantità pesata dell'altra forma. Quando il tutto si coagulò la determinazione sul miscuglio risolidificato.

Noi intendiamo per punto di fusione la temperatura in cui spariscono gli ultimi cristalli del solvente. Nei casi da noi studiati questo punto si poteva osservare molto bene procedendo con precauzione, arrestando per qualche minuto la temperatura un grado circa sotto il punto di fusione osservato una prima volta con approssimazione, e aumentando poi la temperatura molto lentamente di quinto in di quinto grado, col tenere il termometro esterno un paio di gradi solo al disopra del termometro interno. Ogni determinazione, del resto, era ripetuta due volte.

Nel raffreddamento si osservò in genere una surfusione di quattro a cinque gradi, la quale cessava però solo agitando il liquido continuamente; lasciando il liquido in riposo, la surfusione durava fino a temperatura ordinaria non solo, ma si otteneva una gelatina limpida, trasparente, uguale in apparenza al liquido.

Iso- e levoacetildesmotroposantonina.

Furono preparate secondo Andreocci ⁽¹⁾, e purificate per ripetute cristallizzazioni dall'alcool; si ottennero in cristallini bianchi prismatici, lucenti.

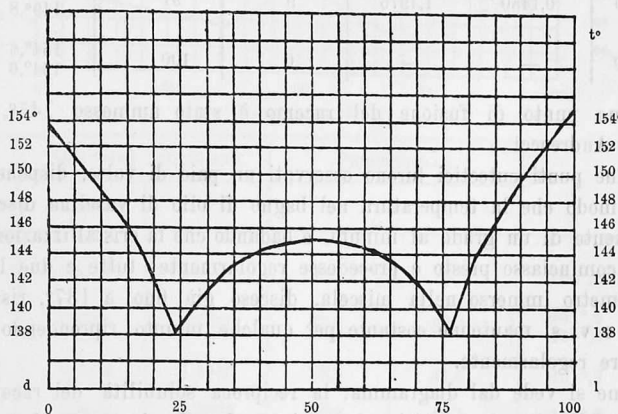


Diagramma I.

I dati e i risultati ottenuti sono raccolti nella tabella seguente e riportati nel diagramma I; nella seconda colonna della tabella ci sono le quantità adoperate delle due forme attive *d* ed *l* in grammi, nella terza le stesse quantità in percentuali nella quarta le temperature di fusione *t°* osservate.

(¹) Gazz. chim. it. 28, t. 529, 1898.

	QUANTITÀ ADOPERATE		PERCENTUALE		t°
	d	l	d	l	
1	—	—	100	0	} 153°,6 153°,8
	—	—	100	0	
2	1,4508	0,2445	86	14	} 146°,6 143°,8
3	1,3142	0,2602	83,5	16,5	
4	1,3142	0,4024	77	23	} 138°,8 138°,8
5	1,3142	0,6586	67	33	
6	1,3142	0,9320	58,5	41,5	} 142°,6 142°,6
7	1,3142	2,0795	39	61	
8	0,8450	1,4976	18,5	81,5	} 144°,2 143°,8
9	0,1450	1,4976	9	91	
10	—	—	0	100	} 143°,6 143°,8
					} 149°,8 149°,8
					} 154°,6 154°,6

Come punto di fusione del racemo è stato ammesso 145°, valore dato da Andreocci.

I due punti eutectici furono osservati un paio di volte, disponendo le cose in modo che la temperatura nel bagno di olio di vaselina discendesse regolarmente di un grado al minuto, e badando che la cristallizzazione della miscela cominciasse presto e procedesse regolarmente: tutte e due le volte il termometro immerso nella miscela, discese già fino a 137°, risalì fino a 138°, e vi si mantenne costante per qualche minuto riprendendo poi a discendere regolarmente.

Come si vede dal diagramma, la reciproca solubilità del racemo con ciascuna delle due forme attive è quasi uguale. Teoricamente dovrebbe il corpo con punto di fusione più basso, in questo caso il racemo, essere più solubile. Questo, che è un fenomeno generale in un sistema di due corpi, è stato verificato da Centnerswer e da Adriani nei casi da loro studiati, con differenze però di punto di fusione più forti assai che non quella presente.

Acetildesmotroposantonina e acetillevodesmotroposantonina.

A. Andreocci (l. c.) ottenne da questi due stereomeri il racemo parziale studiato da F. Millosevich. I dati da noi ottenuti, riportati nel diagramma II, dimostrano che nei limiti delle curve di fusibilità i due stereomeri non danno altro che miscugli.

Nel diagramma II e nella tabella, l rappresenta l'acetillevodesmotropo, e l' l'acetildesmotroposantonina.

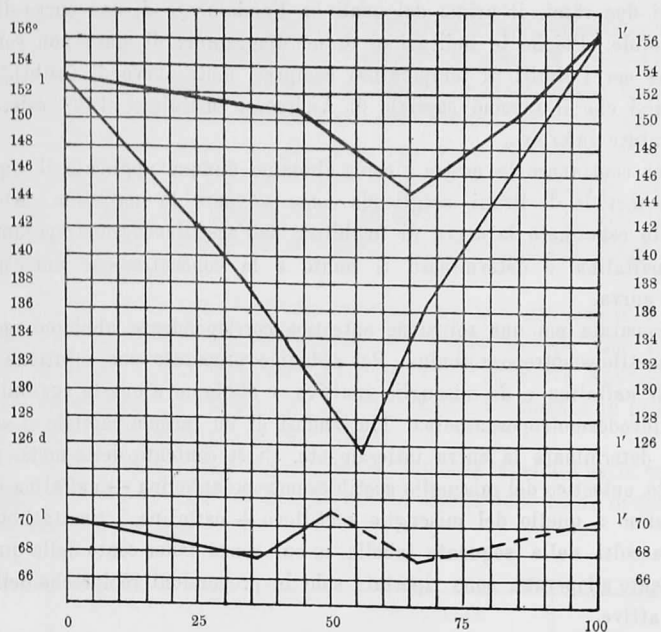


Diagramma II.

	QUANTITÀ ADOPERATE		PERCENTUALE		t°
	l	l'	l	l'	
1	—	—	100	0	154°,6
2	1,2366	0,8356	67,6	32,4	151°,6 151°,6
3	1,6138	1,1440	58,5	41,5	151°,2
4	1,2366	0,9888	56,9	43,1	151°,2
5	1,1518	1,1440	49,9	50,1	149° 149°
6	0,8752	1,1440	43,3	56,7	147° 147°,4
7	0,6214	1,1440	35,2	64,8	144°,6 144°,8
8	0,1838	1,0422	14,9	85,1	151°,2
9	0,1838	1,1440	13,8	86,2	151°,6
10	—	—	0	100	156°,6

Il diagramma mostra come i due stereomeri considerati non diano altro che miscugli. La curva di solubilità dell'acetildesmotroposantonina si compone di due rami, il primo dei quali ha l'andamento di una curva di soluzioni solide. Poichè le indicazioni di un diagramma di stato non sono valide che per i limiti di temperatura compresi nelle curve di fusibilità, poteva darsi che il racemo parziale di Andreocci fusibile a 142° esistesse a temperature inferiori.

Per continuare la nostra ricerca abbiamo dunque applicato il sopra ricordato metodo di Bruni, scegliendo come solvente la naftalina. Abbiamo anzitutto esaminato la curva di fusibilità dell'acetillevodesmotroposantonina colla naftalina e determinato il punto e la concentrazione eutectica di questa curva.

Preparata poi una soluzione eutectica corrispondente, abbiamo aggiunto della acetildesmotroposantonina. Poi abbiamo preparato una soluzione eutectica di naftalina e di miscuglio inattivo, e abbiamo a questa aggiunto dell'acetillevodesmotroposantonina. Trattandosi di un racemo parziale si sarebbe dovuto determinare la curva intieramente. Ci si contentò della metà, perchè il punto eutectico del miscuglio acetildesmotroposantonina + naftalina risultò vicinissimo a quello del miscuglio acetillevos + naftalina. I risultati ottenuti sono raccolti nella seguente tabella, in cui, senza tener conto della quantità di solvente adoperata, sono riportate solo le proporzioni reciproche delle due forme attive.

	QUANTITÀ ADOPERATE		PERCENTUALE		t°
	<i>l</i>	<i>l'</i>	<i>l</i>	<i>l'</i>	
1	—	—	100	0	70°,6
2	0,2806	0,0894	87,7	12,3	69°,6
3	0,2806	0,0980	75	25	68°,6
4	0,3893	0,2569	60,2	39,8	68°,6
5	0,2569	0,2569	50	50	71°

I dati sono riportati nella curva III del diagramma II, che mostra nettamente l'esistenza di un racemo, il cui punto eutectico è 71°, poco superiore quindi al punto eutectico della forma attiva; è un caso simile a quello delle soluzioni di canforossima in fenantrene studiato da Adriani.

Il racemo parziale di Andreocci, fusibile a 142°, esiste dunque intorno ai 70°, e prima di 142° o intorno a 142° si trasforma in miscuglio; a 144°,6 certamente non esiste più altro che il miscuglio delle due forme attive. Il caso di passaggio da racemo a conglomerato era stato descritto teoricamente da Roozeboom, ma non ancora studiato sperimentalmente.

Acetildesmotroposantonina e acetilodesmotroposantonina.

Furono preparate secondo Andreocci. L'acetilodesmotroposantonina, preparata trattando con anidride acetica e acetato di sodio la isodesmotroposantonina trattiene volentieri un poco di questa sostanza, sicchè, mentre nel solito tubicino per punti di fusione pare una sostanza pura nel nostro apparecchio si comportava come un miscuglio, con punto di fusione di parecchi gradi più basso del normale. Noi l'abbiamo sempre accuratamente purificata, trattandola a freddo con soluzione di soda al 3-4 %, che scioglie la levodesmotroposantonina e lascia l'acetilderivato, e cristallizzando questo tre o quattro volte dall'alcool.

La stessa cosa si dica dell'acetillevoderivato; anzi per questo è necessario assolutamente far bollire la miscela di levodesmotropo con anidride acetica e acetato di sodio non solo mezz'ora, come prescrive Andreocci, ma due o tre ore, finchè il liquido non si sia colorato fortemente in bruno; se no si ha sempre un prodotto molto impuro.

I risultati ottenuti sono raccolti nella seguente tabella e nella curva II del diagramma II, la quale dimostra che nei limiti delle curve di fusibilità non esistono che miscugli.

	QUANTITÀ ADOPERATE		PERCENTUALE		t°
	d	l'	d	l'	
1	—	—	100	0	153°,6
2	1,3052	0,1208	91,6	8,4	148°,8 148°,8
3	1,0760	0,3680	74,6	25,4	142°,0 142°,0
4	0,8680	0,3680	70,3	29,7	140°,2 140°,2
5	1,0760	0,5780	64,1	34,9	137°,8 137°,8
6	1,0760	0,7738	58,2	41,8	133°,6 133°,6
7	1,0760	0,8900	54,8	45,2	131°,8 131°,8
8	1,0760	1,0844	49,8	50,2	128°,8 128°,8
9	1,0760	1,2148	47	53	127°,4 127°,4
10	1,0760	1,4472	42,7	57,3	127°,6 127°,4
11	0,3612	0,7888	31,4	68,6	136°,4 136°,2
12	0,1540	0,7888	16,3	83,7	146°,4 146°,4
13	—	—	0	100	156°,6

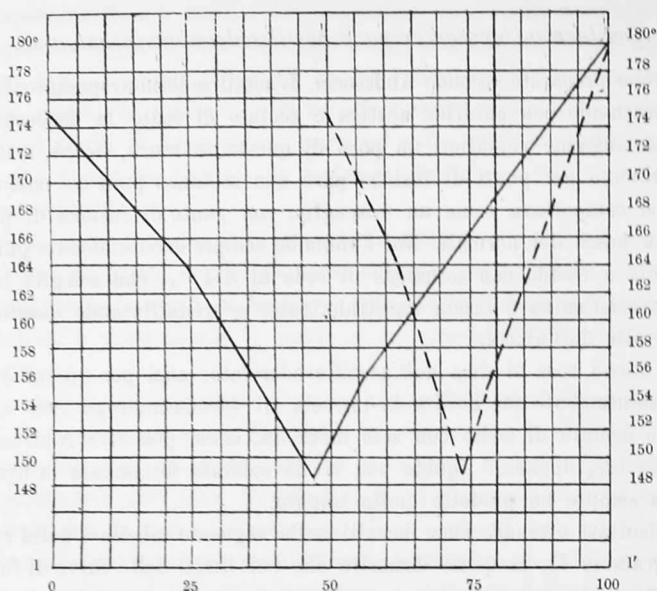


Diagramma III.

Acido desmotroposantonoso e acido levodesmotroposantonoso.
I risultati sono riportati nel diagramma III.

	QUANTITÀ ADOPERATE		PERCENTUALE		t°
	l'	l	l'	l	
1	—	—	100	0	175°
2	0,9160	0,1970	82,4	17,6	167°
3	0,9160	0,2906	76	24	{ 164° 164°
4	0,9160	0,3906	70,2	29,8	{ 160° 160°
5	0,9160	0,4950	65	35	156°,6
6	0,9226	0,8426	52,3	47,7	{ 149° 149°
7	0,6000	0,6000	50	50	151°
8	0,7420	0,7404	49,8	50,2	151°
9	0,7420	0,8426	46,9	53,1	153°,6
10	0,6000	0,7404	44,8	55,2	{ 155° 155°
11	1,0044	0,3032	23,1	76,9	167°,4
12	—	—	0	100	180°

L'acido desmotroposantonoso è il preteso racemo parziale; l'acido levodesmotroposantonoso dovrebbe essere uno dei suoi componenti.

Se il diagramma avesse rivelato l'esistenza di un composto equimolecolare, si sarebbe avuta la dimostrazione che l'acido desmotroposantonoso non è un racemo parziale, entrando esso stesso a costituirne uno. Il diagramma invece non mostra che miscugli.

Il racemo può però esistere a temperature inferiori, e noi ci riserviamo di estendere la ricerca in questo senso.

La linea punteggiata nel diagramma indica l'andamento della curva calcolato coll'ipotesi che l'acido desmotroposantonoso sia veramente un racemo parziale.

Acido desmotroposantonoso e acido isodesmotroposantonoso.

Anche qui i due stereomeri non danno che miscugli, come si vede dal diagramma IV.

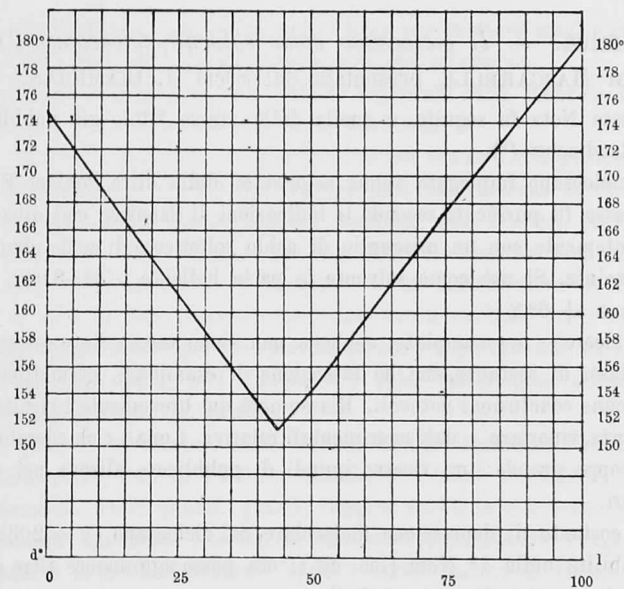


Diagramma IV.

	QUANTITÀ ADOPERATE		PERCENTUALE		t°
	l'	d	l'	d	
1	—	—	100	0	175°
2	1,0592	0,5523	65,8	34,2	156°,4
3	0,7150	0,6000	54,4	45,6	152°
4	0,6000	0,6000	50	50	154°
5	0,7150	0,8540	45,6	54,4	156°,4
6	0,7150	1,9440	26,8	73,2	167°
7	—	—	0	100	180°

I risultati ottenuti si possono così riassumere:

1. Resta stabilita l'esistenza dell'acetildesmotroposantonina racemica. Ci proponiamo di esaminare ancora l'esistenza della desmotroposantonina inattiva, la quale sarebbe generata dall'unione della isodesmotroposantonina che fonde a 188° e ha potere rotatorio = + 129,7, e della levodesmotroposantonina, che fonde a 194° ed ha potere rotatorio = - 139,4.

I due costituenti non appartengono quindi alla stessa coppia di antipodi, e il prodotto della loro combinazione molecolare dovrebbe essere un racemo parziale. Andreocci ne parla invece come di un racemo normale, e colloca i due componenti nella stessa coppia perchè tutti i loro derivati si comportano come antipodi.

2. È stata stabilita l'esistenza del racemo parziale di Andreocci intorno ai 70° e il suo passaggio a conglomerato a temperature superiori.

3. Sono stati studiati altri tre sistemi di conglomerati.

Chimica. — *Il cicloesano come solvente crioscopico* (1). Nota di LUIGI MASCARELLI, presentata dal Socio G. CIAMICIAN.

Questa Nota fa seguito a quella dallo stesso titolo già pubblicata in questi Rendiconti (2).

Il cicloesano impiegato venne acquistato dalla ditta Poulenc Frères di Parigi: esso fu purificato secondo le indicazioni di Sabatier, cioè dibattendolo convenientemente con un miscuglio di acido solforico e di acido nitrico della densità voluta. Si usò come solvente la parte bollente a 81°-81,5, che solidificava a + 6°,2.

Le ricerche ora compiute, sebbene non siano ancora state estese a tutte quelle classi di sostanze, che ho intenzione di esaminare, permettono già di trarre alcune conclusioni notevoli. Riassumerò qui brevemente i risultati principali senza riportare i dati sperimentali relativi, i quali richiederebbero uno spazio troppo grande: mi riservo quindi di pubblicare altrove per esteso i particolari.

La costante di depressione molecolare del cicloesano ($k = 203$) era già stata stabilita nella 1ª Nota (loc. cit.); ora posso aggiungere altre determinazioni, che la riconfermano; infatti:

Corpi sciolti	Media del valore di k
Naftalina	199
Etere metilnonilico	200
Etere metilcaprilico	202
Etere metileptilico	196
Etere metilcapronico	198
Determinazioni fatte nella 1ª Nota	203
Media generale	200

(1) Lavoro eseguito nell'Istituto di Chimica Generale della R. Università di Bologna.

(2) 16, I, 942.