

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

Come si vede, l'assorbimento dell'ioduro MI per opera di soluzioni nitrobenzoiche di iodio, diminuisce col carattere elettropositivo del metallo M.

Prima di generalizzare deve attendersi il risultato di esperienze che ho in corso (anche su equilibri con iodio come fase solida) per le serie LiI,

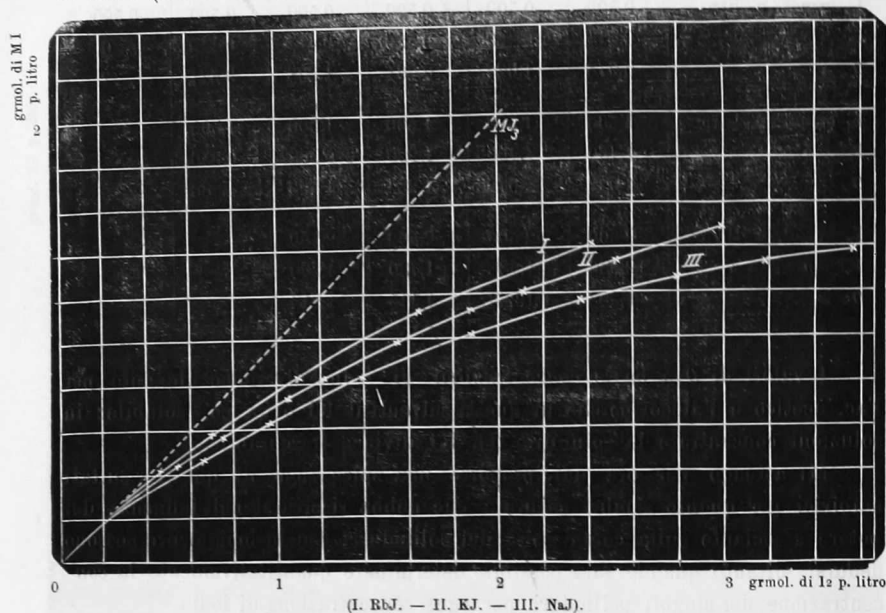


FIG. 3.

NaI, KI, $(\text{CH}_3)_4\text{NI}$; CaI_2 , SrI_2 , BaI_2 ; MgI_2 , ZnI_2 , CdI_2 , HgI_2 in opportuni solventi, e sulle quali spero di poter presto riferire.

Chimica. — *Sui prodotti di ossidazione dell'artemisina* ⁽¹⁾. Nota di ENRICO RIMINI, presentata dal Socio S. CANNIZZARO.

L'artemisina fu isolata per la prima volta dalle acque madri della santonina da Merck ⁽²⁾, il quale ne stabilì la formula $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$, la considerò come una ossisantonina e ne descrisse il composto d'addizione con cloroformio.

Freund e Mai ⁽³⁾ dimostrarono in seguito che essa è il lattone di un acido monobasico, di cui descrissero i sali di bario, d'argento e l'etere me-

⁽¹⁾ Ch. Zeit. ref. 1898, pag. 903; B. B., 1901, III, pag. 3717.

⁽²⁾ Lavoro eseguito nel laboratorio di chimica farmaceutica della R. Università di Sassari.

⁽³⁾ Merck, Annales; Darmstadt, 1894.

tilico; esclusero la presenza di ossimetili, e per distillazione su polvere di zinco ottennero una dimetilnaftalina, il cui picrato fonde a 119°, e che sembrerebbe identica alla β -dimetilnaftalina di Emmerst e Reingruber e non a quella che per lo stesso trattamento si ottiene dalla santonina, ed il cui picrato fonde a 139°.

Bertolo (¹), dopo aver ripetute le ricerche di Merck e descritti il sale sodico ed argentico dell'artemisina, ne preparò l'ossima, dimostrando così la presenza di un carbonile. Esperimentando poi l'azione del cloruro stannoso (²) in soluzione cloridrica, ottenne una sostanza a comportamento lattonico con un ossigeno in meno, di composizione centesimale quindi, corrispondente alla santonina, e che, a diversità dell'artemisina, con anidride acetica dà un derivato acetilico.

Tale sostanza, di cui non potè avere nè l'ossima nè l'idrazione, avrebbe maggiore analogia colle desmotroposantonine che cogli acidi santonosi, e per fusione con potassa dà *p*-dimetilnaftolo identico a quello che si ottiene dagli acidi santonosi e desmotroposantonine.

Per riduzione con zinco ed acido acetico non potè ottenere acidi corrispondenti ai santonosi.

Per azione dell'acido cloridrico la santonina dà, come è noto, una desmotroposantonina; l'artemisina invece elimina una molecola d'acqua, apre l'anello lattonico per dare un acido monocarbossilico incapace di rigenerare il lattone, che non dà ossima od idrazione, ma possiede un ossidrile fenico (³).

Per fusione con potassa, da questo acido, che chiamò artemisico, il Bertolo ottenne una sostanza simile per caratteri fisici al *p*-dimetilnaftolo, dal quale solo differisce per *piccole differenze* (!) nel punto di fusione (126° invece di 136°).

Ripetè poi (⁴) la fusione con potassa del prodotto di riduzione con cloruro stannoso, e riconfermò che si ottiene *p*-dimetilnaftolo (p. f.° 136°) ed acido propionico.

In seguito alle sue esperienze, il Bertolo ritiene come assodato che l'artemisina contenga lo stesso gruppo fondamentale della santonina, col carbonile nella medesima posizione.

Ora a me pare che se le su riferite esperienze di Freund e Mai e Bertolo hanno sopra tutto dimostrato nell'artemisina l'esistenza di un anello lattonico e di un carbonile e l'assenza di ossimetili, hanno altresì posto in evidenza che per distillazione di essa su polvere di zinco o per processi di riduzione o per fusione con potassa di alcuni suoi prodotti di trasformazione,

(¹) Rend. Acc. Lincei, 1901, II, pag. 111.

(²) Rend. Acc. Lincei, 1902, I, pag. 486.

(³) Rend. Acc. Lincei, 1903, II, pag. 273.

(⁴) Gazz. Chim. Ital., 1904, II, pag. 322.

non si hanno sempre gli stessi composti ai quali si perviene trattando in modo identico la santonina ed alcuni suoi derivati.

Allo scopo di dimostrare le eventuali analogie fra la santonina e l'artemisina e la vera costituzione di questa, ho creduto opportuno di operarne l'ossidazione metodica e progressiva, tentando di demolirne gradualmente la molecola, conformemente a quanto, con esito tanto brillante, fu fatto di recente da Angeli e Marino-Zuco sulla santonina (1).

Tentativi di ossidazione furono già fatti da P. Horst (2). Egli impiegò artemisina Merck in soluzione di potassa, ed ossidò alla temperatura ordinaria colla metà in peso di permanganato potassico (sol. 2 %). Acidificò con acido solforico diluito e concentrando un poco ottenne un prodotto, da lui denominato *acido arteminico*, che dopo ripetute cristallizzazioni dall'alcool fuse entro tre gradi (179-181°), ed alle analisi (cinque) diede numeri concordanti colla formula $C_{14}H_{16}O_4$: insieme ebbe acidi grassi volatili (formico, ecc.).

Il rendimento migliore (34 %) lo ebbe usando metà peso di permanganato (1,25 circa di ossigeno per ogni molecola di artemisina). Usando invece circa 5 atomi di ossigeno, non ottenne affatto acido arteminico; ma, estraendo con etere, una sostanza incapace di cristallizzare.

Di questo così detto acido arteminico non diede alcun dato sulla funzione chimica, non descrisse nè sali nè eteri, non disse se il carbonile ed il nucleo lattonico fossero in esso conservati; solo promise ulteriori ricerche di cui non si è più avuto notizie.

A parte il fatto che riesce poco chiaro come per ossidazione si elimini un CH_2 , senza che si pervenga ad una sostanza contenente un ossigeno in più, è da notare altresì che la quantità di permanganato impiegata sarebbe troppo esigua rispetto al rendimento in acido arteminico.

Tutto ciò giustifica che io abbia ripreso da principio lo studio dell'ossidazione dell'artemisina.

L'artemisina, alla prova di Bayer, col permanganato, dà rapidissima, assai più rapida della santonina, la reazione dei composti non saturi.

Ossidando con metà in peso di permanganato (1,25 di ossigeno) artemisina purissima (p. f.° 202°), ottenuta per replicati trattamenti con cloriformio dall'artemisina Merck, si perviene ad un prodotto che ancor grezzo si fonde a 198°, dopo cristallizzazioni dall'alcool diluito a 202°, e che alle reazioni ed altresì pel suo composto cloroformico risulta essere *artemisina inalterata*. Il rendimento è circa del 25 %.

Operando in modo identico con artemisina Merck (p. f.° 193°), si ha un prodotto che, decolorato con nero animale e cristallizzato da poco alcool di-

(1) Rend. Acc. Lincei, 1907, I, pag. 159; Atti Acc. Lincei, 1907, pag. 385.

(2) Chem. Zeit., 1902, I, pag. 203.

luito, incomincia a rammollire a 165° ed è completamente fuso a 184°. Per ripetute cristallizzazioni frazionate, si riesce a scinderlo in due sostanze: l'una, assai poco solubile, che si fonde a 171°, cristallizza in lunghi prismi aghiformi o tavole formate da aggregati di aghi e che ingiallisce prontamente alla luce; l'altra, che tende a dare con facilità soluzioni soprassature, si fonde a 202°, non ingiallisce alla luce, cristallizza in squamelle brillanti e dà composto cloroformico. Per azione dell'idrossilamina si hanno due ossime che dopo ripetute cristallizzazioni si fondono rispettivamente a 218° e 233°. Le due sostanze sono quindi *santonina* ed *artemisina*.

La percentuale di santonina in questo miscuglio è relativamente superiore a quella del prodotto primitivo; ciò si spiega coll'essere l'artemisina più ossidabile della santonina. In entrambi i casi, per ulteriore concentrazione delle acque madri, non si ottiene che sostanza resinosa, mista a poco prodotto inalterato.

Se nella cristallizzazione non si ha cura di operare con soluzioni assai diluite e lasciando lungamente riposare, la separazione dell'artemisina dalla santonina riesce assai difficile.

A questa difficoltà si deve forse l'errore in cui è caduto l'Horst, il cui acido arteminico, avendo egli operato con artemisina Merck, non sarebbe altro che un miscuglio di santonina e di artemisina presumibilmente inquinata da prodotti di ossidazione.

Dopo ciò ho proceduto, con un metodo più razionale, all'ossidazione dell'artemisina, operando come Angeli e Marino sulla santonina.

Grammi 10 di artemisina pura, sciolti a caldo in 25 cc. di soda al 15 %, vengono mescolati con 250 grammi di ghiaccio in pezzi in un pallone, raffreddato esternamente con ghiaccio: entro al pallone pesca un agitatore mosso da turbina. Si fa gocciolare nel miscuglio una soluzione di 21,5 grammi di permanganato in 450 cc. di acqua (circa 5 ossigeni): lasciato depositare il biossido di manganese, si filtra rapidamente, si lava con poca acqua, si acidifica con acido acetico e, in ghiaccio, si tratta con una soluzione limpida di 10 grammi di fenilidrazina, 7 grammi di acido acetico e 50 cc. di acqua.

Il liquido intorbida, e dopo alcune ore si separa un fenilidrazone giallo, che, filtrato e lavato ripetutamente, viene seccato nel vuoto su acido solforico.

Non è possibile purificarlo da alcun solvente; è solubile negli alcali e riprecipita per acidificazione; si fonde scomponendosi con svolgimento gassoso a 106° (bagno ad 80°).

Il prodotto così ottenuto, anche dopo ripetuti lavaggi con acqua, nella quale è abbastanza solubile, bruciato su lamina di platino, lascia un piccolo residuo dovuto ai sali alcalini da cui è inquinato. Per ciò, per averlo ad uno stato di maggiore purezza, anziché ottenerlo direttamente dalla soluzione

acetica, è preferibile acidificare la soluzione con acido solforico (25 %), saturarla con solfato ammonico ed estrarla ripetutamente con etere: per eliminazione di questo nel vuoto, si ha un denso sciroppo giallo-chiaro, che dà le seguenti reazioni:

1. Scolora prontamente il permanganato.
2. Riduce a caldo il nitrato d'argento ammoniacale ed il liquido di Fehling.
3. Per trattamento con potassa e iodio, dà iodoformio.
4. Reagisce colla fenilidrazina.
5. Coi sali di piombo dà un precipitato solubile in eccesso di reattivo.
6. Non precipita coi sali di bario e di calcio.
7. Bollito con PbO^2 in soluzione acetica, svolge prontamente CO^2 .
8. La soluzione acquosa ossidata con permanganato dà acido ossalico.

Si scioglie detto sciroppo in 150 cc. di acqua, si filtra, si raffredda esternamente con ghiaccio e si aggiunge la soluzione acetica di fenilidrazina sopra ricordata.

Precipita dopo poco tempo un fenilidrazone color giallo-cromo, che assume struttura cristallina. Bruciato su lamina di platino, non lascia residuo; allo stato secco è fortemente igroscopico ed elettrico; a 100° incomincia ad arrossare, e si fonde con svolgimento gassoso a $116-118^\circ$.

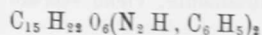
Questo prodotto è di difficile combustione e richiede di essere mescolato intimamente con una grande quantità di ossido di rame polveroso.

- I. Grammi 0,1708 di sostanza diedero gr. 0,3988 di CO^2 e gr. 0,1110 di H_2O .
- II. " 0,1555 " " " 0,3632 di CO^2 " 0,1008 di H_2O .
- III. " 0,1782 " " " cc. 17,8 di azoto misurati a 14° e 749 mm. di pressione.

In cento parti:

	Trovato		
	I	II	III
C =	63,68	63,70	—
H =	7,27	7,25	—
N =	—	—	11,52.

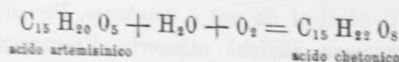
Queste analisi conducono ad un biidrazone della formola



per la quale si calcolano le seguenti percentuali:

$$C = 63,47 \quad H = 6,71 \quad N = 11,02$$

e che corrisponde ad un acido chetonico $C_{15}H_{22}O_8$, la formazione del quale si potrà esprimere per mezzo dell'eguaglianza:



Ciò dimostra che, rispetto al permanganato, santonina ed artemisina si comportano in modo alquanto diverso: infatti la prima, a parità di trattamento, assume nettamente 3 atomi di ossigeno.

Mediante un'ossidazione più profonda si riesce invece ad ottenere da una molecola di artemisina, una molecola di acido ossalico, in modo perfettamente identico a quanto si verifica per la santonina. All'uopo, gr. 1,9956 di artemisina, sciolti in 8 cc. di soda al 15 % e mescolati con 200 gr. di ghiaccio, vengono trattati nel modo già descritto, con gr. 9,6 di permanganato sciolti in 180 cc. di acqua.

Allorchè si è aggiunto tutto il permanganato, il liquido presenta ancora colorazione violetta; ma lasciato a sè una notte, si scolora. Allora, dopo aver filtrato e lavato accuratamente con acqua calda il biossido di manganese, si concentra a b. m. sino a 100 cc. circa, si filtra di nuovo, si acidifica con acido acetico e si precipita con acetato di calcio.

Il precipitato, raccolto su filtro, tarato e disseccato a costanza di peso, diede i seguenti numeri:

	Trovato	Calcolato
$\begin{array}{c} \text{COO} \\ \\ \text{Ca} \\ \\ \text{COO} \end{array} + 2\text{H}_2\text{O} =$	1,1960	1,2213

Grammi 2,0088 di artemisina, sottoposti ad identico trattamento, diedero:

	Trovato	Calcolato
$\begin{array}{c} \text{COO} \\ \\ \text{Ca} \\ \\ \text{COO} \end{array} + 2\text{H}_2\text{O} =$	1,2668	1,2580
$\text{CaO} =$	0,4317	0,4302

Mi riservo di continuare lo studio dei prodotti che si ottengono per ossidazione dell'artemisina.

In una comunicazione preliminare alla Società chimica di Roma ⁽¹⁾, esposi di aver ottenuto, fra i prodotti di ossidazione dell'artemisina, un composto capace di dare un idrazone, i cui caratteri e la percentuale di azoto facevano supporre con tutta *probabilità* identico a quello ottenuto da Angeli e Marino per ossidazione della santonina.

Ammessa tale identità, che io non asserii in modo assoluto non avendone sufficienti prove, era logico supporre che nell'artemisina l'ossigeno in più si trovasse sotto forma ossidrilica nella posizione da me indicata.

Tale conclusione che, come risulta dai rendiconti della Società chimica, io pubblicai *con tutta riserva*, ha determinato il Bertolo ad esporre nella sua

⁽¹⁾ Rend. Soc. chim. di Roma, 1908, pag. 32.

Nota (1): « *Sopra nuovi prodotti di riduzione dell'artemisina* » alcune considerazioni alle quali credo opportuno contrapporre quanto segue:

I. Egli asserisce che sin dal principio delle sue ricerche si era proposto di studiare l'azione degli ossidanti sull'artemisina. Ora, ciò non risulta da nessuno dei suoi lavori, l'indirizzo dei quali è anzi del tutto diverso. È poi strano che egli non abbia fatto tale dichiarazione nel 1902, quando comparve la pubblicazione di Horst, a meno che questa non gli sia sfuggita come, a suo tempo, gli sfuggì quella di Freund e Mai.

II. L'ottenere acido propionico e *p*-dimetilnaftolo per fusione con potassa del prodotto di riduzione dell'artemisina con cloruro stannoso, se vale a dimostrare l'analogia di comportamento di detto prodotto colle desmotroposantonine, non serve a dimostrare in modo sufficiente ed inconfutabile che nell'artemisina sia contenuto lo stesso nucleo fondamentale della santonina. Il nucleo naftalinico cui si perviene per lo stesso trattamento dei due diversi prodotti, potrebbe spiegarsi ammettendo che esso rappresenti l'assetto più stabile al quale si perviene dalla demolizione della molecola in quelle condizioni, e non l'analogia delle sostanze di partenza, senza però escluderla.

Infatti, mentre ad esempio la canfora ed il fencone, i cui nuclei sono senza dubbio diversi, per azione dello stesso disidratante danno rispettivamente para- e metacimene, i loro pernitrosoderivati, trattati con acido solforico a freddo, cioè in modo ben più blando che non sia la fusione con potassa a 380°, perdono protossido di azoto, per dare entrambi una *identica* sostanza, l'isocanfora, che deve considerarsi come un derivato del metacimene.

A ciò si aggiunga che mal si concilia l'identità dei due nuclei della santonina e dell'artemisina col fatto che per distillazione con polvere di zinco la prima dà *p*-dimetilnaftalina, mentre la seconda, come Freund e Mai hanno dimostrato ed io stesso ho potuto controllare, una dimetilnaftalina, che al punto di ebollizione ed a quello di fusione del suo picrato sembrerebbe identica alla *β*-dimetilnaftalina di Emmerst e Reingrüber.

III. Perchè escludere l'esistenza dell'ossidrile nell'artemisina pel solo fatto ch'egli non è riuscito ad avere un derivato acetilico o benzoilico, mentre è noto che numerose sostanze, pur contenendo senz'alcun dubbio ossidrili, non reagiscono con cloruro di acetile o di benzoile nè con isocianato di fenile, ecc.?

Se la formazione di un acetilderivato è indizio della presenza dell'ossidrile, non per questo il risultato negativo della reazione autorizza ad escluderlo.

IV. Per ciò che concerne l'artemisione, per la quale egli ammette una formula di costituzione simile a quella data da Grassi-Cristaldi pel santonone, mi limiterò a far rilevare come per quest'ultima sostanza la struttura sia

(1) Rend. Soc. chim. di Roma, 1908, pag. 59.

stata fissata in via ipotetica e non in seguito ad una dimostrazione rigorosa, e sia poco accettabile, in ispecie dopo le ricerche di Angeli e Marino, per le quali non si può ammettere nella santonina l'esistenza dell'aggruppamento $\text{CO}-\text{CH}_2$.

Ad escludere questo aggruppamento, è arrivato anche recentemente il Francesconi, basandosi sul fatto che non gli è stato in nessun modo possibile ottenere prodotti di condensazione delle aldeidi colla santonina, conformemente a quanto fanno le sostanze che nella loro molecola contengono realmente il gruppo $\text{CO}-\text{CH}_2$.

La formazione di questi polimeri della santonina e dell'artemisina si potrebbe invece spiegare ammettendo che segua un processo analogo a quelli studiati da Harries, sottoponendo all'azione degli agenti riduttori composti chetonici, che nella loro molecola contengono doppi legami.

Petrografia. — *Ricerche su rocce eruttive basiche della Sardegna settentrionale* ⁽¹⁾. Nota del dott. AURELIO SERRA, presentata dal Socio G. STRUEVER.

Distinguo questo studio in tre capitoli, ciascuno rispondente, come vedremo, ad un determinato tipo di roccia.

I.

I monti di San Matteo e di Massa, da me ultimamente studiati ⁽²⁾, sono i focolai vulcanici recenti più estremi della Sardegna settentrionale. Al nord ed al nord-est di essi riscontrasi una serie molto vasta di rocce, per le quali ho creduto opportuno formarmi un concetto dei rapporti che le intercedono, e delle cause complesse alle quali possono attribuirsi. I campioni da me raccolti provengono dalle contrade Fenosu e S'Adde de S'Ulmu; la prima a 7 Km. circa al nord di Ploaghe, la seconda a 5 Km. al nord-est dello stesso villaggio.

Contrada Fenosu. Roccia di colore grigio scuro, dura, tenace, per alterazione di minerali feriferi talora è colorata in rossastro. La massa fondamentale risulta quasi esclusivamente di listarelle *feldspatiche*: in essa si osservano molti interclusi di *felspato*, inoltre *augite* ed *iperstene*; accessoriamente *magnetite*, *biotite* ed *apatite*. Gli interclusi *felspatici* sono idiomorfi; mostrano geminazione polisintetica; si estinguono attorno a 37° . L'*augite* è in cristalli tozzi, spesso rotti e corrosi: l'angolo d'estinzione $c = 38^\circ$: sol-

⁽¹⁾ Lavoro eseguito nell'Istituto di Mineralogia della R. Università di Sassari.

⁽²⁾ Serra, *Ricerche su rocce eruttive della Sardegna settentrionale*. R. Accademia dei Lincei, 1° sem. 1908, pag. 129.