

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCCVIII.

1911

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME XX.

1° SEMESTRE.



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1911

le soluzioni equimolecolari dei due stereoisomeri esaminati presentano la stessa tensione superficiale;

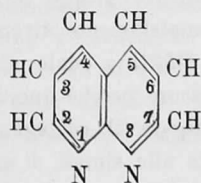
la tensione superficiale dell'alcool assoluto è una funzione lineare della temperatura fino al suo punto di fusione, e tutte le misure su questo liquido possono farsi all'aria libera purchè si adottino le cautele necessarie per impedire l'azione dell'umidità.

Chimica. — *Eterificazione degli isoxazoloni con il diazometano.* Nota dei dott. E. OLIVERI-MANDALÀ e A. COPPOLA, presentata dal Corrispondente A. PERATONER.

Questa Nota sarà pubblicata nel prossimo fascicolo.

Chimica. — *Sintesi di derivati della 1.8-naftiridina dall' α -ammino-piridina.* Nota dei dott. F. CARLO PALAZZO e ASTORRE TAMBURINI, presentata dal Corrispondente A. PERATONER.

Nella presente Nota riferiremo brevemente alcune reazioni d'indole generale dell' α -ammino-piridina e di alcuni suoi acil-derivati, le quali da più lati ci sembrano degne di attenzione. Esse pongono in singolare rilievo il carattere sostanzialmente aromatico dell'ammina, carattere messo in dubbio da qualche autore, e costituiscono d'altronde un processo sintetico per giungere a composti contenenti due anelli piridici fra loro saldati in $\alpha\beta$, derivati cioè di quella base, tuttora ipotetica, per la quale Reissert ⁽¹⁾ ha proposto, come si sa, il nome di 1.8-naftiridina:



Finora i derivati più prossimi di questo nucleo erano costituiti, anzitutto, da un prodotto completamente idrogenato, la ottoidro-1.8-naftiridina di Reissert ⁽²⁾, e, in secondo luogo, da associazioni, anche esse del resto idrogenate, del nucleo suddetto con nuclei benzolici, dalle *naftinoline*, parimenti di Reissert ⁽³⁾. Tanto queste che la ottoidro-naftiridina suddetta sono

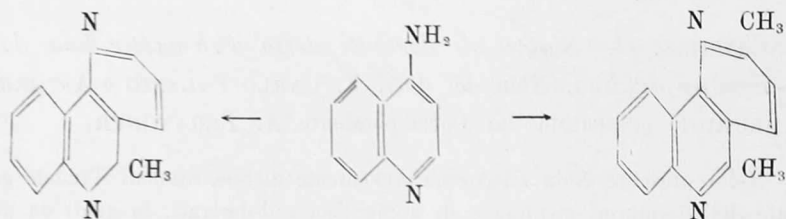
⁽¹⁾ Berichte, 26, 2137 (1893).

⁽²⁾ Loc. cit., e Berichte, 27, 979 (1894).

⁽³⁾ Berichte, 27, 2244 (1894).

ottenute per condensazione interna di acidi ammidati, e non è conosciuta finora una sola sintesi, la quale mostri fra i derivati piridici e i derivati, più o meno prossimi, della naftiridina, le stesse relazioni *genetiche* che corrono, per es., fra i derivati del benzolo e quelli della chinolina.

Fra le numerose vie che, teoricamente, condurrebbero a derivati della 1.8-naftiridina è da menzionarsi, come una delle più dirette, quella seguita da Markwald, l'applicazione cioè, all' α -ammino-piridina, rispettivamente, delle sintesi di Skraup e di Doebner-Miller (¹). Questo tentativo (che Markwald ha anche esteso alla γ -ammino-piridina) mostrava una certa probabilità di successo, inquantochè con le sintesi ora citate si riesce infatti, in altri casi, a chiudere un nucleo piridico su di un altro. Così, dalla γ -ammino-metil-chinolina, Markwald ha ottenuto, con la reazione di Skraup, l' α -metil- γ -chino-chinolina, e, con la reazione di Doebner-Miller, l' $\alpha\alpha'$ -dimetil- γ -chino-chinolina (²):



Tuttavia, nel caso dell' α - (e anche della γ -) ammino-piridina, le due sintesi in discorso non si compiono affatto (³). Ed a questo proposito è anzi curioso notare che mentre Markwald non vede una ragione teoretica per cui l' α -ammino-piridina non sia atta alla reazione che egli brevemente chiama « Pyridinanlagerung », rileva immediatamente che il gruppo ammidico di questa sostanza (e dell'isomero col gruppo NH_2 in γ) mostra anche sotto altro aspetto un contegno completamente diverso da quello delle basi aromatiche. Non si comprende difatti a quale altro aspetto intenda riferirsi l'Autore, ed in ogni caso è oscuro perchè questa divergenza da lui rilevata non possa servire allora a spiegare il contegno negativo della stessa base proprio nelle esperienze dirette alla sintesi di una naftiridina coi metodi di Skraup o di Doebner-Miller.

Più recentemente, H. Meyer (⁴) ha riscontrato difatti nell' α - e nella

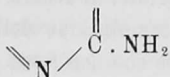
(¹) Annalen, 279, 17 (1894).

(²) Ibidem, 20-22.

(³) Anche l' α -ammino-lepidina non si condensa in derivato chino-chinolinico; sembra tuttavia che i due insuccessi non siano paragonabili, ma invece di natura affatto diversa. Secondo Markwald, l'indifferenza dell' α -ammino-lepidina potrebbe mettersi in relazione con la struttura del nucleo chinolinico, mentre nel caso dell' α e della γ -ammino-piridina non si vede alcuna ragione teoretica perchè le dette reazioni falliscano.

(⁴) Monatshefte, 26, 1303 (1905).

γ -ammino-piridina, dal punto di vista della loro basicità, una interessante anomalia, dalla quale apparirebbe che il loro gruppo amminico sia in realtà spogliato (« beraubt ») del carattere aromatico. Tanto l'azoto del nucleo piridico, quanto il gruppo amminico, considerati in teoria, appaiono capaci di addizionare, ognuno per conto suo, una molecola di idracido alogenico. Pur tuttavia l'esperienza dimostra che ciò si verifica soltanto per gli ammino-derivati della serie β , e non vi è invece un solo derivato della serie α o γ che sia in grado di addizionare più di una molecola di idracido. Verso gli acidi minerali il gruppo



dell'orto-ammino-piridina, e quello, analogo, della para-ammino-piridina, si comportano dunque, osserva l'Autore, come un sol tutto (« wie eine einzige einheitliche Gruppe »), cosicchè le due sostanze mostrano solo il contegno di altrettante basi mono-acide. E a questo proposito egli svolge delle vedute sulle influenze steriche, chiamando gruppi atomici coniugati quelli in cui, appunto come nelle ammino-piridine in questione, si fanno sentire simili influenze. Queste si manifestano peraltro, secondo H. Meyer, anche nel contegno dei detti composti alla diazotazione: i derivati della serie β si lasciano regolarmente diazotare e copulare in azo-composti; e gli ammino-gruppi in α e γ si comportano, invece, da radicali alifatici estremamente resistenti. Gli α - ed i γ -ammino-derivati non sono diazotabili, e se una reazione con acido nitroso viene forzosamente prodotta, essi vengono trasformati senz'altro in piridoni, senza formazione intermedia di diazo-corpi.

Ma che queste anomalie, venute in luce posteriormente ai tentativi di sintesi suddetti, possano rendere conto dell'insuccesso di questi tentativi, non si può nemmeno affermare. Malgrado esse, non è tuttavia perduta nell' α -ammino-piridina l'attitudine a condensarsi con le aldeidi, per es. con l'aldeide salicilica e con l'aldeide p. nitro-benzoica⁽³⁾, e ciò ha la sua importanza se si considera che nelle sintesi di Skraup e di Doebner-Miller si tratta, innanzi tutto, appunto di una condensazione del gruppo amminico con quello aldeidico.

D'altra parte, anche di fronte ai mezzi di acilazione, l' α -ammino-piridina mostra un contegno tutt'altro che divergente da quello delle basi aromatiche: così, l'acetil-derivato si ottiene facendo bollire la base con anidride acetica soltanto per pochi minuti⁽³⁾, e il benzoil-derivato si ottiene tanto per fusione della base con anidride benzoica⁽⁴⁾, quanto anche in soluzione

⁽¹⁾ Berichte, 32, 1001 (1899).

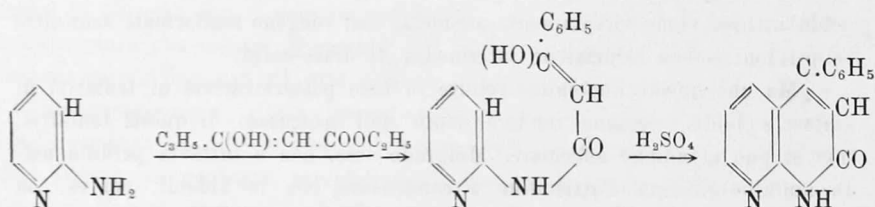
⁽²⁾ Arch. d. Ph. 240, 349 (1902).

⁽³⁾ Ibidem, pag. 350.

acquosa col metodo Schotten-Baumann (1). L' α -ammino-piridina reagisce pure con la massima facilità con l'etere clorocarbonico (2), ed in tal caso, anzi, il fatto che assieme coll' α -piridil-uretano $C_5H_4N.NH.CO.OC_2H_5$ formasi anche $\alpha\alpha'$ -dipiridil-urea $C_5H_4N.NH.CO.NH.NC_5H_4$, mostra che il gruppo ammidico della base entra in reazione col gruppo carbossietile degli eteri altrettanto facilmente che con le anidridi e con i cloruri degli acidi.

Avuto riguardo a tutto ciò, e considerando altresì, che fra le reazioni sintetiche che conducono dalle ammine aromatiche ai derivati della chinolina, quelle d'indole così generale, di Knorr, delle ossi-chinoline, esordiscono in sostanza da una particolare acilazione delle dette ammine, con gli eteri acilacetici (3), abbiamo pensato che non fosse preclusa ogni via per giungere dall' α -ammino-piridina a derivati dell'1.8. naftiridina; ed in questo intento abbiamo cominciato dall'esaminare il contegno di quella base rispetto agli eteri acetacetico e benzoil-acetico.

Anticipiamo subito che tale contegno non potrebbe meglio coincidere con quello osservato da L. Knorr per numerose ammine aromatiche (anilina, metil-anilina, o. toluidina, p. toluidina). L' α -ammino-piridina si lascia infatti facilmente acilare anche dagli eteri chetonici suddetti, e i derivati così ottenuti mostrano la maggiore analogia con i corrispondenti derivati dell'anilina, principalmente per il fatto che, mediante acido solforico, si lasciano anch'essi disidratare, richiudendosi in questo caso la catena laterale, crotonica, sul nucleo piridico:



Noi crediamo per ciò interessante estendere queste nostre ricerche ai prodotti biciclici del tipo ora cennato, dai quali — come ne convincono ragioni di analogia — non dovrà essere difficile ottenere delle basi esenti di ossigeno, e in definitiva la 1.8. naftiridina. E tali ricerche ci proponiamo d'intraprendere non appena avremo preparato un'adeguata quantità dell'ammina di partenza, tuttora, purtroppo, poco accessibile.

(1) Berichte, 26, 2189 (1893).

(2) Camps, loc. cit. pag. 350.

(3) Berichte, 17, 540 (1884); Annalen, 236, 69; 245, 357 (1886-88).

PARTE SPERIMENTALE.

1. *Preparazione dell' α -ammino-piridina.* — Questa interessante ammina della serie piridica è stata ottenuta da diversi sperimentatori, ma sempre con procedimenti speciali che non hanno riscontro nel metodo classico per la maggior parte delle ammine aromatiche. Primo a descriverla, nel 1893, è stato Markwald (1) che la ottenne per distillazione dell'acido ammido-nicotico; due anni dopo, essa è stata ottenuta da A. Philips (2) da un derivato chinolinico, e da H. Meyer (3) dall'acido picolico; e finalmente, nel 1899, essa è stata ottenuta ancora per una nuova via da O. Fischer (4), partendo cioè da N. alchil-piridoni. Tutti indistintamente questi processi sono lunghi, o richiedono un materiale di partenza alquanto costoso, e questa può essere forse una ragione per cui l' α -ammino-piridina — se si eccettuano i tentativi di Markwald — non è stata adoperata a scopi sintetici.

Da parte nostra abbiamo preferito prepararla con la sintesi indicata da Philips, la quale, pure implicando una serie anche più lunga di reazioni (5), offre il vantaggio che il materiale di partenza, l'acido chinolinico, può procurarsi (sufficientemente puro per le trasformazioni che deve subire) facilmente, ossidando con acido nitrico (6) un composto chinolinico di sintesi che si trova in commercio come sostanza colorante, lo « Alizarin-indigblau ». Ci sia permesso a questo proposito ringraziare pubblicamente la Fabbrica Badense di anilina e soda, la quale, per gentile intercessione del sig. prof. Peratoner, ci fornì gratuitamente parecchi chili di un bleu d'alizarina contenente ancora molto meno ceneri del prodotto commerciale, e specialmente adatto alla preparazione di acido chinolinico.

2. *Reazione con l'etere acetacetico.* — Il modo di operare che nei nostri svariati tentativi ci ha fornito il rendimento meno scarso è stato il seguente. Gr. 2 di α -ammino-piridina pura (p. eb. 210°, p. f. 56°) vengono sciolti in gr. 2,75 (1 mol.) di etere acetacetico puro, e la soluzione viene mantenuta, per un'ora e mezza, in tubo chiuso, a 120-125°. Scacciato indi l'alcool per breve riscaldamento in capsula piatta su bagnomaria bollente, si

(1) Berichte, 26, 2189 (1893).

(2) Annalen, 288, 253 (1895); vedi anche Berichte, 27, 839 (1894).

(3) Monatshefte, 15, 164 (1895).

(4) Berichte, 32, 1297 (1899).

(5) Dall'acido chinolinico si prepara anzitutto l'anidride per ebollizione con anidride acetica. Da essa, per azione successiva di ammoniacca gassosa (in soluzione benzoica), e di anidride solforosa (in soluzione acquosa), si giunge a l'acido chinolammico. Questo viene sottoposto alla reazione di Hofmann, e l'acido ammido-nicotico così ottenuto viene infine distillato.

(6) Annalen, 276, 33 (1893); 288, 254 (1895).

raffredda bene il liquido di reazione con sale e neve, e, stropicciandolo fortemente con una bacchettina di vetro, se ne fa cristallizzare il prodotto. La densa poltiglia così ottenuta viene distesa (rapidamente, acciocchè il prodotto non si ridiscioglia nell'acqua madre) in strati sottili sopra lastre porose, e in tal modo il prodotto di reazione rimane quasi del tutto esente di olio, perfettamente bianco, e di splendore serico. Il rendimento è l'8% circa del teorico, ottenendosi per lo più gr. 0,3 di prodotto da 2 grammi di base.

La depurazione ulteriore del prodotto grezzo si pratica nel miglior modo cristallizzandolo da un miscuglio di 3 vol. di etere petrolico e 2 vol. di benzolo. Si ottengono allora fini aghi bianchi, splendenti, che verso 110° si rammolliscono, per fondere, nettamente, a 113°. Una determinazione di azoto su questo prodotto ci ha mostrato che esso è, di fatti, il derivato N. acetilico dell' α -ammino-piridina:

gr. 0,1486 di sostanza fornirono emc. 21,1 di azoto, misurati a 21°, a 752 mm.

N%: trovato 15,98; calcolato per $(C_5H_4N)NH.CO.CH:C(OH).CH_3$ 15,73.

In armonia con ciò, il prodotto mostra, in fatto di solubilità, un contegno amfotero, e mentre è scarsamente solubile in acqua fredda, vi si scioglie bene, e immediatamente, non solo per aggiunta di un acido minerale, ma ancora per aggiunta di alcali. In soluzione acquosa-alcoolica, esso dà poi, appunto come derivato dell'etere ossi-crotonico, un precipitato verdastro con acetato ramico leggermente ammoniacale, e un'intensa colorazione rosso-violetta col cloruro ferrico. Infine è notevole che, tanto per le condizioni in cui il prodotto si forma dall'ammino-piridina, quanto pei caratteri menzionati, ed ancora per la solubilità nei vari solventi, esso presenta la maggiore analogia con l'N. acetil-derivato dell'anilina.

3. *Reazione con l'etere benzoil-acetico.* — In modo affatto analogo a quello testè descritto si verifica anche la reazione dell' α -ammino-piridina col benzoil-acetato di etile. Siamo partiti anche in questo caso da 2 gr. di base alla volta, ed abbiamo riscaldato ugualmente a 120-125° per la durata di un'ora e mezza, impiegando una sola molecola di etere benzoil-acetico. L'isolamento del prodotto grezzo di reazione avviene poi nel medesimo modo sopra indicato; il rendimento tuttavia è un po' migliore che nel caso dell'etere acetacetico, cioè, il 12% circa del teorico, ottenendosi in media da 2 gr. di base gr. 0,6 di prodotto.

Anche la depurazione di questo benzoil-acetil-derivato si pratica nel miglior modo cristallizzandolo da un miscuglio di etere petrolico (3 vol.) e benzolo (2 vol.). Si ottengono allora fini aghi bianchi, splendenti, che fondono a 110° (rammollendosi pochi gradi prima, a 106°), e che sono molto simili nell'aspetto al derivato dell'etere acetacetico.

Gr. 0.1779 di sostanza fornirono cmc. 18,5 di azoto, misurati a 20° e a 758 mm.

N %: trovato 11,85; calcolato per $(C_5H_4N)NH \cdot CO \cdot CH : C(OH) \cdot C_6H_5$ 11,66.

La benzoilacetil- α -ammino-piridina, per i caratteri di solubilità e per il suo contegno amfotero, di base e di acido, è del tutto simile al derivato acetacetilico, e presenta anche una notevole analogia con la benzoilacetil-anilina. In soluzione alcoolica, dà col cloruro ferrico una colorazione violetta molto intensa.

4. *Azione dell'acido solforico concentrato sulla benzoil-acetil-ammino-piridina.* — Anche nelle esperienze dirette alla disidratazione di questo acil-derivato ci siamo lasciati guidare dalla sua analogia con il corrispondente derivato dell'anilina, e abbiamo adottato per ciò una tecnica molto simile a quella indicata da Knorr. Il nostro modo di operare è stato per lo più il seguente:

Abbiamo sciolto gr. 0,3 dell'acil-derivato in 1 cmc. di acido solforico, ed abbiamo mantenuto la soluzione in stufa a 100°, per la durata di 20-25 minuti. Dopo 5-10 minuti di riscaldamento, si inizia costantemente, una moderata effervescenza, che cessa però nel termine sopra indicato. Si sospende allora di riscaldare, e, dopo raffreddamento, il liquido acido (che ha per lo più colorito giallo-bruno e odore di benzaldeide) viene diluito con 10 cmc. di acqua e neutralizzato esattamente con idrato sodico. Con ciò la maggior parte del prodotto di reazione si precipita subito sotto forma di fiocchi bianchi leggeri. In generale abbiamo preferito poi aggiungere al liquido ancora altro alcali, onde conseguire il massimo rendimento in prodotto basico; ma siamo sempre, a bella posta, passati per il punto neutro, onde poter saggiare il liquido col cloruro ferrico e assicurarci se in esso fosse, oppure no, rimasto prodotto di partenza inalterato. Nelle condizioni indicate noi potemmo osservare che ciò non si verifica mai, ed anzi il rendimento scarso indica piuttosto che la reazione dell'acido solforico va al di là. Non è improbabile che anche in questo caso, come in quello p. es. studiato da Knorr, della benzoil-acetil-anilina, si abbia la formazione di un solfo-acido (solubile).

Operando nel modo descritto, abbiamo ricavato così, con 6 preparazioni analoghe, da gr. 0,3 di acil-derivato alla volta (la quantità, cioè, che praticamente si ottiene da 1 gr. di ammino-piridina), gr. 0,36 di prodotto grezzo. Questo, cristallizzato dall'alcool metilico, forma magnifici aghi bianchi di splendore sericeo, che fondono a 150°, rammollendosi solo qualche grado prima.

Una determinazione di azoto su questo prodotto ci ha mostrato che esso rappresenta difatti la ossi-naftiridina attesa:

Gr. 0,1571 di sostanza fornirono cmc. 17,8 di azoto, misurati a 21° e a 756 mm.

N %: trovato 19,82; calcolato per $C_{14}H_{10}N_2O$, 12,61

In armonia con questo risultato analitico sta il contegno del nuovo prodotto. Differentemente dall'acil-derivato di partenza, esso possiede proprietà soltanto basiche: insolubile a freddo nell'acqua, si scioglie solo per aggiunta di acidi minerali, e viene riprecipitato dagli alcali. Da ciò si vede dunque che l'azione dell'acido solforico ha eliminato dal composto acilico, sotto forma di acqua, appunto l'ossidrilico a cui esso doveva le sue proprietà fenoliche. Difatti manca pure completamente la reazione cromatica col cloruro ferrico.

La fenil-ossi-naftiridina suddetta dà un cloroplatinato.

5. *Azione dell'acido solforico sull'acetil- α -ammino-piridina.* — Analogamente al derivato benzoil-acetilico si comporta anche quello ottenuto con l'etere acetacetico; soltanto, la scarsa quantità di N. acetacetil-ammino-piridina che era a nostra disposizione non ci ha permesso altro all'infuori di trovare le condizioni in cui la disidratazione certamente si compie. Gr. 0,25 del derivato in parola furono sciolti in 1 cmc. di acido solforico concentrato, e la soluzione venne portata in stufa a 100°. Dopo 5-10 minuti di riscaldamento la soluzione mostrava un moderato sviluppo di bollicine gassose, ed aveva assunto un colorito giallo-paglierino. La mantenemmo allora in stufa finchè la lieve effervescenza fu scomparsa (in tutto 30 minuti), e, dopo raffreddamento, la diluimmo anzitutto con 10 cmc. d'acqua. Avendo *neutralizzato* allora con idrato sodico una parte della soluzione, potemmo facilmente constatare che *essa non conteneva neppure traccia della sostanza azotata primitiva*, dappoichè non si colorava menomamente per aggiunta di cloruro ferrico.

Allo scopo di isolare il prodotto basico, probabilmente formatosi per disidratazione, dopo aver accertato che per ulteriore aggiunta di alcali al liquido neutro non si produceva precipitato di sorta (a differenza di quanto abbiamo descritto nel caso della benzoilacetil-ammino-piridina), eliminammo dalla soluzione acida l'acido solforico con la quantità necessaria d'acqua di barite, e svaporammo il filtrato a bagno-maria. Si ottenne un lieve residuo, minuti cristalli aghiformi costituiti da una sostanza azotata diversa da quella di partenza. Noi potemmo accertarci di tale diversità cristallizzando il detto residuo da $\frac{1}{2}$ cmc. di alcool, e saggiando con cloruro ferrico la soluzione acquosa del prodotto così depurato: non si produsse alcuna colorazione.

Ulteriori saggi non potemmo fare, epperò ci proponiamo di riprendere questa ricerca non appena potremo disporre di una sufficiente quantità di prodotto N. acetacetilico.

Da ultimo facciamo rilevare che anche la β - e la γ -ammino-piridina reagiscono molto facilmente (con sviluppo di calore) con l'anidride acetica e con l'etere cloro-carbonico (¹), e da ciò è evidente la possibilità di applicare la sintesi sopra descritta egualmente ai detti isomeri. Uno di noi (²) è attualmente occupato con la preparazione di questi, e in una prossima Nota riferirà sui tentativi di sintesi che si propone di fare con essi.

(¹) Cfr. Camps, loc. cit. pagg. 355, 363, 364.

(²) Palazzo.