

ATTI  
DELLA  
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCCVIII.

1911

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME XX.

2° SEMESTRE.



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1911

Chimica. — *Ricerche sulla stricnina e brucina* (1). Nota di R. CIUSA e G. SCAGLIARINI, presentata dal Socio G. CIAMICIAN.

In una Nota precedente sullo stesso argomento (2), abbiamo dimostrato che per azione del bromo sulla stricnina, sciolta in acido acetico glaciale, si ottiene un bibromuro  $C_{21}H_{22}O_2N_2Br_2$ . Questo bibromuro elimina con la massima facilità una molecola di acido bromidrico, e si ottiene così la ben nota monobromostricnina fondente a 222°-223°.

Da questa ultima sostanza, non si riesce ad eliminare ulteriormente acido bromidrico (3).

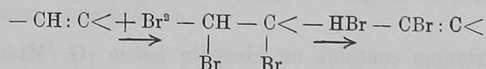
Löbisch e Schoop, per azione del bromo sulla soluzione solforica della stricnina, avrebbero ottenuto una  $\beta$ -monobromostricnina differente da quella fondente a 222°-223°, e che sarebbe capace di perdere acido bromidrico per azione della potassa alcoolica (4). Ci è sembrato perciò non privo di interesse riprendere lo studio di questa  $\beta$ -monobromostricnina e degli eventuali prodotti di trasformazione.

Ripetendo la preparazione nel modo descritto dagli AA., noi abbiamo ottenuto una monobromostricnina identica a quella fondente a 222°-223°; non perde infatti acido bromidrico per azione della potassa alcoolica, e fornisce, sciolta in acido acetico glaciale, per azione del bromo, lo stesso per-

(1) Lavoro eseguito nell'Istituto di Chimica generale dell'Università di Bologna.

(2) Questi Rendiconti, vol. XIX, 2°, 555.

(3) Da questo fatto, noi avevamo concluso che nella stricnina dovesse trovarsi un aggruppamento  $-CH:C<$ , e che la monobromostricnina dovesse formarsi secondo lo schema:



Recentemente H. Lenchs (Berichte, 43, 2362) ha creduto che questo modo di vedere, assieme ad altre nostre considerazioni che *con la massima riserva* avevamo fatto, fosse in contraddizione con la esistenza di un doppio legame  $-CH:CH-$ , da lui ammesso in seguito al fatto che, per ossidazione della stricnina in soluzione acetonica con permanganato, si ottiene l'acido stricninonico bicarbossilico; tanto più che per ossidazione della monobromostricnina l'A. ottiene l'acido monobromostricninonico.

Data la complessità della costituzione della molecola della stricnina, la contraddizione non è, a nostro modo di vedere, che apparente, e noi ci proponiamo di tornare sopra l'argomento, quando alcune ricerche, che abbiamo intrapreso, saranno ultimate.

(4) Monatshefte, 6, 855.

bromuro caratteristico  $C_{21}H_{21}O_2N_2Br \cdot HBr \cdot Br_4 \cdot H_2O$ , già descritto a proposito della  $\alpha$ -monobromostricnina nella prima Nota (loc. cit.)<sup>(1)</sup>.

Allo scopo di vedere se nella brucina era possibile scoprire la presenza dell'aggruppamento  $-CH:C<$  già ammesso per la stricnina, abbiamo fatto agire il bromo sulla soluzione acetica della brucina. Nelle condizioni di esperienza in cui ci siamo messi, si ottiene un perbromuro  $C_{23}H_{26}O_4N_2Br_3 \cdot H_2O$  ed una monobromobrucina isolata allo stato di cloroplatinato.

A causa della maggiore alterabilità della brucina, il rendimento in prodotti analizzabili è assai scarso.

Molto probabilmente il bibromuro che si forma in un primo tempo elimina immediatamente acido bromidrico per dare la monobromobrucina<sup>(2)</sup>.

Allo scopo di studiare il contegno della stricnina di fronte ad alcuni reattivi, abbiamo avuto occasione di trattare la stricnina in soluzione cloridrica con clorato potassico.

Se la reazione si fa a freddo, si ottiene la tetraclorostricnina di G. Minunni<sup>(3)</sup>,  $C_{21}H_{18}O_2N_2Cl_4$ , riconosciuta trasformandola nella ossima corrispondente; contemporaneamente si ottiene un'altra tetraclorostricnina amorfa, dalla quale non siamo riusciti ad ottenere alcun derivato nè con idrossilamina nè con p-nitrofenilidrazina.

Se la reazione si fa invece a caldo, si ottiene, assieme a piccole quantità di tetraclorostricnina, un'ottoclorostricnina. Questa ottoclorostricnina è priva di ogni azione stricnica come la tetraclorostricnina di Minunni (loc. cit.), e come questa è di natura chetonica, poichè fornisce un p-nitrofenilidrazone.

Per rispondere alla domanda quale sia l'origine della funzione chetonica in queste sostanze, bisognerebbe conoscere la natura della funzione del secondo atomo di ossigeno nella stricnina.

Le ipotesi che si fanno in proposito sono:

- 1) L'atomo di ossigeno in questione fa parte di un anello eterociclico (Tafel)<sup>(4)</sup>;
- 2) La stricnina contiene un idrossile fenico (G. Minunni)<sup>(5)</sup>.

(1) Questa  $\beta$ -monobromostricnina è da togliersi dalla letteratura. Sarebbe anzi non inutile riprendere in esame i diversi alogenoderivati della stricnina e brucina descritti nella vecchia letteratura per l'importanza che essi possono avere nello studio della costituzione dei due alcaloidi; tanto più che per alcuni di questi derivati vi sono, a parer nostro, dei forti dubbi sulla loro esistenza.

(2) Abbiamo anche studiato l'azione del bromo sull'isostricnina: su ciò sarà riferito in un'altra Nota.

(3) G. Minunni, Gazz. Ch. It., 30, 1°.

(4) Annalen, 301, 293.

(5) Gazz. Ch. It., 30, 1.

3) La stricnina è di natura chetonica, ma la funzione chetonica non si può manifestare per impedimenti sterici (H. Leuchs) <sup>(1)</sup>.

4) La stricnina è un alcool secondario (Perkin) <sup>(2)</sup>.

I risultati delle nostre esperienze porterebbero un nuovo appoggio alla seconda ipotesi, pel fatto che in generale i composti fenolici trattati nelle stesse condizioni, danno luogo a sostanze di natura chetonica <sup>(3)</sup>. Non è impossibile però che noi ci troviamo di fronte ad una reazione del tutto speciale, analoga per esempio a quella con la quale si ottiene la cincotossina dalla cinconina. Secondo noi, allo stato attuale delle conoscenze, ogni ipotesi sulla natura del secondo atomo di ossigeno della stricnina è alquanto prematura <sup>(4)</sup>.

Nel corso di queste nostre ricerche abbiamo creduto utile studiare l'azione fisiologica di alcune sostanze descritte in questa e nelle Note precedenti.

I due bibromuri  $C_{24}H_{32}O_2N_2Br_2$ , fondenti rispettivamente a  $122^\circ$  e  $260^\circ$ , la bromostricnina <sup>(5)</sup> ed il corrispondente bibromuro, si sono dimostrati tossici in grado non inferiore alla stricnina stessa. L'ottoclorostricnina, come la tetraclorostricnina di Minunni (loc. cit.), non è affatto tossica.

Parimenti, affatto privo di ogni azione tossica si è dimostrato l'acido  $C_{19}H_{22}O_6N_2$  che è stato descritto nella Nota precedente <sup>(6)</sup>.

#### PARTE SPERIMENTALE.

##### 1) *Monobromostricnina* di Löbisch e Schoop.

La preparazione fu fatta come prescrivono gli autori, sciogliendo la stricnina in acido solforico concentrato ed aggiungendo il bromo sospeso in acido solforico: si separa il bromo che non si combina; si diluisce con acqua e si mette in libertà la base con ammoniacca. Si ottiene in questa maniera una sostanza che per il suo aspetto, solubilità e punto di fusione, è identica alla monobromostricnina fondente a  $222^\circ$ - $223^\circ$ . Un miscuglio delle due sostanze fonde alla stessa temperatura.

<sup>(1)</sup> Berichte, 41, 1711, 4339; 42, 770, 2494, 2681, 3067, 3703.

<sup>(2)</sup> Transactions of the Chem. Soc., 1910, 97, 305.

<sup>(3)</sup> Annalen, 152, 301.

<sup>(4)</sup> Nella speranza di poter avere qualche dato sulla natura dello atomo di ossigeno in questione, è stato iniziato lo studio dell'azione dei composti organo-magnesiaci sulla brucina.

<sup>(5)</sup> L'azione farmacologica della monobromostricnina è stata già studiata da Loebisch e Schoop. Monatshefte, 1885, 861.

<sup>(6)</sup> Le ricerche intorno alla tossicità di queste sostanze furono eseguite nel Laboratorio di Farmacologia della Università di Camerino dal prof. R. Luzzatto, al quale qui porgiamo i nostri ringraziamenti.

Per trattamento con bromo della soluzione in acido acetico glaciale, si ha lo stesso perbromuro  $C_{21}H_{22}O_2N_2Br_6 \cdot H_2O$  descritto nella Nota precedente a proposito della monobromostricnina.

$C_{21}H_{22}O_2N_2Br_6 \cdot H_2O$     Calc. Br 57,76    Trov. Br 57,75; 57,83.

Come la bromostricnina P. F. 222°-223°, questa monobromostricnina non perde acido bromidrico riscaldata in tubo chiuso con potassa alcoolica.

2) *Azione del bromo sulla brucina.*

Ad una soluzione di brucina anidra, sciolta in venticinque volte il suo peso di acido acetico glaciale, si aggiunse, raffreddando con acqua, del bromo sciolto parimenti in acido acetico glaciale. Si separò immediatamente una sostanza bruna che fu prima seccata nel vuoto su potassa e poi, finamente polverizzata, estratta con alcool metilico a caldo.

La porzione insolubile in alcool metilico, fu cristallizzata dall'acido acetico glaciale.

I risultati analitici corrispondono a quelli richiesti da una sostanza della formula  $C_{23}H_{26}O_4N_2Br_2 \cdot H_2O$ :

Calc.:	Br 36,80	N 4,27
Trov.:	Br 36,84; 36,74	N 4,43

Questa sostanza, che dall'acido acetico glaciale si ha sotto forma di aghetti giallognoli, ha tutti i caratteri di un perbromuro; assai facilmente sitratta di un perbromuro della formula  $C_{23}H_{25}O_4N_2Br \cdot HBr \cdot Br \cdot H_2O$ . È pochissimo solubile in tutti i solventi anche a caldo; riscaldata nel tubicino a 270° non è ancor fusa. L'alcool metilico, col quale fu estratto il prodotto della reazione per raffreddamento, non lasciò depositare che quantità trascurabili di una sostanza polverulenta. Per concentrazione e per aggiunta di acido cloroplatinico, si ebbe un cloroplatinato che fu cristallizzato dall'alcool diluito.

Questo cloroplatinato, all'analisi, diede dei numeri che concordano con quelli richiesti dal cloroplatinato di una monobromobrucina con una molecola di acqua.  $(C_{23}H_{25}N_2O_4Br)_2H_2PtCl_6 \cdot H_2O$ :

Calc.	C 40,17	H 3,95	Pt 14,17	Cl 15,50	Br 11,64
Trov.	C 39,57	H 4,00	Pt 13,87, 13,95, 14,07	Cl 15,20, 15,19	Br 11,43, 11,76.

L'acqua di cristallizzazione non si potè determinare perchè la sostanza si scompone. Questo cloroplatinato cristallizza dall'alcool diluito sotto forma di una polvere cristallina rossa; scaldata nel tubicino, si scompone senza fondere.

3) *Trattamento della stricnina in soluzione cloridrica con clorato potassico.*

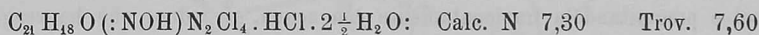
A dieci grammi di stricnina sciolti in circa duecento cc. di acido cloridrico concentrato si aggiungono, a piccole porzioni per volta, raffreddando esternamente con acqua ed agitando continuamente, dodici grammi di clorato potassico finemente polverizzato. Lentamente si separa una sostanza la cui quantità aumenta specialmente in ultimo. Finita la reazione, si lascia il miscuglio a sè per un paio d'ore, si filtra quindi alla pompa ed il precipitato si lava prima con acido cloridrico e poi abbondantemente con acqua. La sostanza che rimane sul filtro si stempera con poco alcool assoluto. Dapprima il precipitato si scioglie; quasi subito però comincia a separarsi una sostanza bianca sotto forma di polvere finissima, che, filtrata e lavata con alcool, fu cristallizzata a piccole porzioni per volta dall'acido acetico glaciale. Si ottiene così una sostanza che all'aspetto ha carattere di solubilità, ed all'analisi dimostra essere la tetraclorostricnina di Minunni:



La sostanza fu fatta ulteriormente reagire con idrossilamina e trasformata nel cloridrato dell'ossima corrispondente, già descritta da Minunni.

A gr. 1 di sostanza sospesa in 15 cc. di alcool, si aggiunsero gr. 0,5 di cloridrato di idrossilamina e si fece bollire a ricadere.

Dopo circa un'ora la sostanza si scioglie ed il cloridrato si separa sotto forma di polvere cristallina bianchissima. Lavata con alcool bollente e seccata su acido solforico, fu sottoposta all'analisi:



Dall'alcool di stemperamento da cui si separa la tetraclorostricnina, per aggiunta di acqua, precipita una sostanza polverulenta che non si riuscì a cristallizzare da alcun solvente. Per purificarla l'abbiamo sciolta in alcool e precipitata con etere e seccata su acido solforico sino a peso costante. Alla analisi si dimostra isomera della sostanza precedente:



Questa sostanza è solubilissima in alcool etilico, metilico ed in acido acetico anche a freddo; insolubile in etere, benzolo e ligroina; scaldata nel tubicino, annerisce senza fondere.

Non pare reagisca nè con idrossilamina nè con p-nitrofenilidrazina. Non fu però studiata ulteriormente.

In una seconda serie di esperienze l'aggiunta del clorato potassico alla soluzione cloridrica della stricnina fu fatta senza raffreddare; pel calore che si sviluppa dalla reazione, la massa si riscalda alquanto. La sostanza che si separa è colorata in giallo. La separazione dei prodotti della reazione si eseguì stemperando la massa, precedentemente lavata con acido cloridrico e con acqua, con alcool assoluto. Dal liquido alcoolico, in questo caso, si se-

parano soltanto piccole quantità di tetraclorostrienina. Il liquido alcoolico, per aggiunta di acido cloridrico concentrato, fornisce un abbondante precipitato di una sostanza cristallina giallognola che però non si riuscì a cristallizzare da alcun solvente. Sciolta in alcool, fu riprecipitata con acido cloridrico, lavata con acido cloridrico e poi con acqua e seccata su porcellana porosa. All'analisi dà dei numeri che si avvicinano assai a quelli richiesti da una ottoclorostrienina; data la natura della sostanza, anche ripetendo il metodo di purificazione suaccennato, non si riuscì ad ottenere dei numeri migliori:

$C_{24}H_{14}O_2N_2Cl_8 \cdot 3H_2O$ : Calc. C 37,97    H 3,01    N 4,22    Cl 42,73  
 Trov. C 38,68, 38,28    H 3,66, 3,57    N 4,40    Cl 42,08, 41,83.

Ad ogni modo, questa formula non si può dare che con la massima riserva.

La sostanza si presenta sotto forma di una polvere cristallina giallognola, solubilissima in alcool, etere, cloroformio ed acido acetico; poco solubile in benzolo; insolubile in acqua. Si scioglie negli alcali, con colorazione rosso-scura; non si scioglie nei carbonati. Riscaldata nel tubicino, annerisce senza fondere.

Trattata in soluzione acetica con acetato di p-nitrofenilidrazina, fornisce un p-nitrofenilidrazone sotto forma di una polvere color arancio. Da una determinazione di azoto eseguita sulla sostanza purificata, sciogliendola in alcool e precipitandola frazionatamente con acqua, si deduce che ha reagito con una molecola di p-nitrofenilidrazina.

$C_{24}H_{14}N_2OCl_8 \cdot 3H_2O : N_2HC_6H_4NO_2$ : Calc. N 8,76    Trov. N 9,18

Queste ricerche saranno continuate.

**Chimica.** — *L'analisi termica nei sistemi quaternari* (1).  
 Nota I di N. PARRAVANO e G. SIROVICH, presentata dal Socio E. PATERNÒ.

In questo primo lavoro incominciamo ad occuparci dei sistemi quaternari in cui i quattro componenti non formano nè composti nè cristalli misti, e indichiamo sommariamente, per ragioni di spazio, una delle vie che può portare a stabilirne il diagramma. In lavori successivi continueremo a mostrare che nel caso che c'interessa è possibile immaginare altri metodi oltre quello che qui proponiamo, e discuteremo anche casi più complicati. Abbiamo poi in corso esperienze sulle leghe quaternarie di Pb, Bi, Cd, Sn per confermare i risultati della discussione che intraprendiamo a fare.

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