ATTI

DELLA

REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCCX.

1913

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME XXII.

1° Semestre.

ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1913

Devesi poi osservare che poichè con un buon termostato si può realizzare con grande facilità per giornate di seguito una temperatura determinata al mezzo decimo di grado così il calorimetro a congelamento si potrà adoperare a temperature diverse da zero quando si riempia anzichè di acqua con sostanze aventi un punto di fusione diverso come: paraxilolo, anetolo, difenilmetano, anisolo, mentolo, ecc.... e si tenga immerso in un termostato regolato alla corrispondente temperatura di solidificazione; e ciò mi propongo di fare.

Devo notare infine che nel calorimetro da me ideato la eliminazione dai gas disciolti dalla sostanza che riempie il corpo calorimetrico mediante la ebollizione non si può fare con riscaldamento dall'esterno, ma con riscaldamento mediante una spiralina di nichel percorsa da corrente, ed introdotta nel tubo di esperienza; ciò che per l'acqua si è effettuato senza alcuna difficoltà.

Chimica fisiologica. — *Sull'influenza di alcuni derivati della chinolina e della naftochinolina sull'eliminazione dell'acido urico* [1].

Nota di R. Ciusa e R. Luzzatto, presentata dal Socio G. Ciamician.

Nicolaier e Dorn [2] dimostrarono per primi che l'ac. α-fenilcinconinico (*atophan* del commercio), ed alcuni suoi derivati, somministrati per via gastrica, aumentano notevolmente la quantità di ac. urico urinario: in questa Nota riferiamo i risultati di alcune nostre ricerche intorno all'azione che esercitano sull'eliminazione dell'acido urico altre sostanze derivate dalla chinolina e naftochinolina; in una prossima Memoria ci riserviamo di pubblicare in modo più completo e dettagliato le nostre esperienze, tenendo in considerazione ancora i principali fra i numerosissimi lavori comparsi in quest'ultimo tempo sull'*atophan* e sull'argomento in genere.

Le sostanze da noi studiate sono le seguenti:

Acido α-(p)-metossifenil-γ-chinolincarbonico. — Si presenta sotto forma di squamette gialle fondenti a 217°: le soluzioni negli alcali caustici, nel carbonato sodico ed ammoniaca, sono incolore

$C_{17}H_{13}O_3N$ Calc. C: 73,11; H: 4,66
Trov. » 72,71; » 4,91

Acido α-(p)-dimetilamino fenil-γ-chinolincarbonico. — Fonde con decomposizione a 192°: si presenta sotto forma di cristallini d'un bel rosso-

(1) Lavoro eseguito nell'Istituto di Chimica generale della R. Università di Bologna, e nell'Istituto di Farmacologia della Università di Camerino.

(2) Deutsch. Arch. f. klin. Medizin, *93* (1908), 331.

rubino solubili nell'ammoniaca, nel carbonato sodico, negli alcali e negli acidi diluiti in un liquido incoloro. È poco solubile nei solventi ordinarî

$C_{18}H_{16}O_2N_2$	Calc. C : 73,97 ;	H : 5,48 ;	N : 9,58	
	Trov. » 73,96 ;	» 6,01 ;	» 9,61 ;	9,48

Acido 6-amino-α-fenil-γ-chinolincarbonico. — Fonde a 160° con decomposizione: è pochissimo solubile in alcool ed in etere. Si scioglie negli alcali, carbonato sodico ed ammoniaca in un liquido giallo-rossastro; la soluzione negli acidi è rossa

$C_{16}H_{12}O_2N_2$ Calc. N : 10,60 ; Trov. N : 10,29.

Acido α-fenil-(β)-naftochinolin-γ-carbonico. — È bene per avere un buon rendimento operare in soluzione discretamente concentrata: il prodotto della reazione lavato con alcool bollente prima, e poi con alcool freddo e etere è puro, fonde a 294° e non richiede alcuna ulteriore purificazione. Si presenta sotto forma di *squamette giallognole inodore, insapore inalterabili all'aria ed alla luce* (1). Si scioglie negli alcali, carbonato sodico ed ammoniaca molto bene specialmente se viene prima bagnato con alcool. Fornisce assai facilmente un *etere metilico* fondente a 124°.

Se il prodotto si separa dal miscuglio della reazione quando questo è ancora caldo (50-60°), dalle acque madri si separa per raffreddamento un *diidro-derivato* del prodotto principale della reazione

$C_{20}H_{13}O_2N$	Calc. C : 80,26		H : 4,35	N : 4,65
$C_{20}H_{15}O_2N$	» » 79,73		» 4,95	» 4,68
	Trov. » 79,70 ;	79,55	» 5,26 ; 5,07	» 4,71

Si presenta sotto forma di cristallini incolori, duri, pesanti fondenti a 226°; è molto più solubile nei diversi solventi dell'acido non idrogenato. Si scioglie negli alcali caustici, nel carbonato sodico e nell'ammoniaca specialmente se viene umettato prima con alcool. È insolubile negli acidi diluiti: riduce a freddo il permanganato (2). Scaldato su calce sodata fornisce la stessa α-fenil-β-naftochinolina fondente a 188° che si ottiene dall'ac. α-fenil-β-nafto-cinconinico (3)

$C_{19}H_{13}N$ Calc. N : 5,49 ; Trov. N : 5,76

Anche di questo diidroderivato fu studiata l'azione sull'eliminazione dell'acido urico.

(1) Ann. *249*, 130. Vedi più avanti perciò che si riferisce all'azione eliminatrice dell'ac. urico ed al nome commerciale (Diapurina) assegnato a questo acido.

(2) In una Nota a parte verrà riferito in modo speciale ciò che riguarda questo idroderivato ed i suoi prodotti di trasformazione.

(3) Ann., *249*, 133.

Acido α-(p)-dimetilaminofenil-(β)-naftochinolin-γ-carbonico. — Il precipitato che si ottiene quasi subito dal miscuglio della reazione, lavato successivamente con alcool bollente e freddo ed etere è già puro e fonde a 305° (1).

Acido α (o)-ossifenil-(β)-naftochinolin-γ-carbonico (2). — Cristalli duri giallognoli fondenti a 226°.

Fu studiata inoltre l'azione sull'eliminazione dell'acido urico della *α-fenil-(β)-naftochinolina* e dell'*acido α-fenilcinconinico* (*atophan* del commercio): quest'ultimo a scopo comparativo.

Fra le sostanze sopracitate non abbiamo osservato alcun aumento d'acido urico con i seguenti acidi: α-(p)-metossifenil-γ-chinolincarbonico; α-(p)-dimetilaminofenil-γ-chinolincarbonico; ac. 6-amino-α-fenilchinolincarbonico.

Abbiamo avuto un aumento poco rilevante (dal 15 al 18 %) con l'acido α-(o)-ossifenil-(β)-naftocinconinico.

Aumento più rilevante (dal 18 al 27 %) abbiamo avuto con l'acido α-(p)-dimetilaminofenil-(β)-naftocinconinico; diidro-α-fenil-(β)-naftochinolincarbonico e coll'α-fenil-(β)-naftochinolina.

Aumento rilevantissimo si ebbe con l'ac. 2-fenilchinolincarbonico (atophan) e, per quanto un po' minore, con l'acido *α-fenil-(β)-naftochinolincarbonico* (Diapurina) (3).

Fra le numerosissime esperienze eseguite anche con questa sostanza, riportiamo qui, per amore di brevità, soltanto la media dei risultati di alcune di esse.

gr. di diapurina somministrati	Quantità di orina	Quantità di ac. urico	*Osservazioni*
—	1251	gr. 0,66	Media di 8 determinazioni eseguite su individui normali, sottoposti a dieta mista costante.
1	1390	» 1,035	Id. id.
—	1268	» 0,56	Id. id.

Crediamo utile ricordare però come nei singoli casi ci possano essere nell'azione di questa sostanza, per ragioni di cui faremo cenno in un altro

(1) Berichte, *37*, 1743; dalle acque madri della reazione si separa una sostanza giallognola fondente a 275° e che ha tutti i caratteri di un acido: assai facilmente si tratta anche in questo caso di un idroderivato.

(2) Berichte, *27*, 2029.

(3) Questa sostanza, in seguito a numerosi e brillanti successi terapeutici in casi di uricemia, gotta conclamata ecc. ecc., viene posta in commercio dall'Istituto Neoterapico Italiano (Bologna) sotto il nome di *Diapurina*. La sostanza *non porta mai l'intorbidamento nelle urine* così deplorato da tanti autori a proposito dell'atophan ed è *sempre tollerata perfettamente* da tutti i malati.

lavoro, differenze individuali, ed anche differenze nello stesso individuo in epoche diverse, come già venne osservato da altri autori a proposito dell'*atophan*. Così noi colla *diapurina* abbiamo osservato come aumento minimo di ac. urico il 30,7 % come massimo il 94 %. Questo però negli individui normali. Negli uricemici gli aumenti furono anche assai maggiori (anche il 156 %) accompagnati a miglioramento notevolissimo dei sintomi obbiettivi e subbiettivi. Valga come esempio la seguente esperienza:

Giornate di esperienza	gr. di diapurina somministrati	Quantità di orina	Quantità di ac. urico	*Osservazioni*
I	—	970 ccm.	0,737	Si tratta di un gottoso sessantenne in preda ad un accesso che lo tiene immobilizzato a letto: le articolazioni delle mani e dei piedi sono gonfie e dolentissime.
II. . . .	1	1540 »	*1,87*	Gonfiezze e dolori leggermente diminuiti.
III. . . .	1	1325 »	*1,477*	Id. id. diminuiti.
IV. . . .	1	1940 »	*1,55*	Id. id. id.
V	1	1630 »	*1,64*	Notevolissima diminuizione dei sintomi obbiettivi e subbiettivi.
VI. . . .	—	2000 »	1,08	Id. id. id.
VII . . .	—	2000 »	0,72	Gonfiezze scomparse. — Si muove senza dolori.

Invece l'azione della *diapurina* è meno intensa, e continua assai meno a lungo se si esperimenta con individuo normale e tanto più se tenuto da alcuni giorni a dieta apurinica. Valga come esempio la seguente esperienza:

Giorni di esperienza	gr. di diapurina somministrata	Quantità di orina	gr. di ac. urico eliminato	N. delle basi puriniche	N. totale orinario	*Osservazioni*
I-II-III-IV .	—	—	—	—	—	Dieta apurinica
V	—	1430 ccm.	0,5514	0,04004	12,25	Id.
VI	—	1270 »	0,5214	0,04804	12,41	Id.
VII	gr. 2 in un'ora	1450 »	*0,6577*	0,0444	12,38	Id.
VIII	gr. 2 »	1300 »	*0,6026*	0,0455	12,37	Id.
IX	gr. 1,50 »	1200 »	*0,4327*	0,0454	12,66	Id.
X	—	1150 »	0 4445	0,045	12,68	Id.

L'azione della diapurina sull'eliminazione dell'ac. urico è, nella dieta apurinica, come si vede, assai meno intensa (aumento 26 %) che in individui

tenuti a dieta mista ed ancor meno che in individui uricemici: nella dieta apurinica appare ancora che l'azione della diapurina manca completamente al terzo giorno di somministrazione continuata. Questi fatti come pure la considerazione che la diapurina non porta mai alcun disturbo, e che per azione di essa non si modifica la quantità di acido fosforico orinario (esperienze non riportate in questa Nota per brevità) come pure che non si osservano modificazioni degne di nota nella quantità di azoto totale orinario, ci fanno escludere che la sostanza porti delle profondi modificazioni del ricambio materiale e che l'acido urico eliminato in più derivi dai nucleoproteidi delle cellule, o da ossidazione ad acido urico delle purine che normalmente si eliminano, giacchè la quantità di queste ultime non offre apprezzabili variazioni.

Riteniamo che il meccanismo di azione ammesso da Weintraud per l'*atophan* (1) debba in gran parte ammettersi anche per la diapurina, la quale faciliterebbe ed accelererebbe in modo assai notevole l'eliminazione dell'acido urico dall'organismo (teoria eliminativa o renale). Ma riteniamo ancora, e questo specialmente in base alle esperienze eseguite con dieta apurinica, che la diapurina determini una specie di mobilizzazione di residui di nucleine depositate negli organi (fegato) e faciliti l'ossidazione dei gruppi purinici di questi residui ad acido urico, che viene nel modo più rapido eliminato (2).

L'azione della diapurina è tanto maggiore quanto maggiore è, per così dire, il bisogno che essa agisca, quanto maggiore cioè è il contenuto in acido urico del sangue o delle articolazioni, o il deposito di residui nucleinici negli organi. Ma la sostanza non agisce assolutamente sul metabolismo cellulare ed è priva di tossicità, come noi abbiamo osservato.

Per quanto si riferisce poi all'influenza della costituzione delle sostanze studiate, sulla capacità di aumentare l'acido urico orinario, tenendo conto delle ricerche nostre e di Nicolaier e Dorn (loc. cit.) su derivati della chinolina e β-naftochinolina, possiamo dire: la presenza del fenile in posizione (α) è di capitale importanza. Infatti l'acido chinolincarbonico è assolutamente privo di ogni azione, come sono prive d'azione le sostanze in cui il fenile è sostituito dal metile. Ma non basta la semplice presenza del radicale fenile in posizione α in queste molecole perchè esse sieno attive: la presenza di un gruppo metossilico o aminico in posizione 6 neutralizza completamente l'azione; la presenza di un gruppo metilico in posizione 6 non esplica invece la stessa azione neutralizzante; il metossile che in posizione 6 rende la molecola inattiva, in posizione 8 non modifica almeno in modo sensibile l'azione eliminatrice. La presenza di due fenili in posizione 2 e 3 non modifica in modo sensibile l'azione intensa che si osserva con un fenile soltanto (in posizione 2).

(1) Weintraud, Therapeutische Monatshefte, XXVI (1912), 21.

(2) Vedi in proposito: Frank. Verhandlungen des 29 deutsch. Cong. f. inn Med. Wiesbaden, 1912; Frank und Przedborscki-Arch. f. exp. Path. und Pharm., 1912; Retzlaff, Zeitschrift f. exp. Path. u. Therap., 1913; Schittenhelm und Ullmann id. 1913 ecc. ecc.

La sostituzione di un idrogeno del fenile con altri gruppi (—OH; —$N(CH_3)_2$; —OCH_3) toglie o diminuisce in modo sensibile l'azione fondamentale. È anzi interessante a notarsi, per quanto non facile a spiegarsi, che mentre la sostituzione di un idrogeno del radicale fenile col —$N(CH_3)_2$ nell'atophan toglie completamente l'azione, la stessa sostituzione nella diapurina la diminuisce, ma non la sopprime.

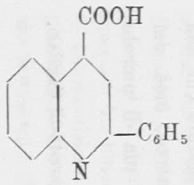
La sostituzione dell'idrogeno del fenile coll'idrossile (in posizione *orto*) diminuisce l'azione senza però toglierla del tutto [1].

Anche l'idrogenazione nel nucleo piridico produce soltanto indebolimento nell'azione.

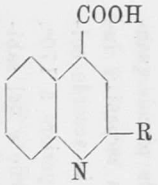
Importanza per lo svolgersi dell'azione fondamentale presenta pure il carbossile in posizione γ, per quanto esso da solo (ossia senza il fenile in posizione α) non porti ad alcun aumento nell'eliminazione dell'acido urico, come pure non si ha alcun aumento per la presenza di due carbossili: la presenza del carbossile in γ serve a rinforzare l'azione fondamentale già posseduta dalla corrispondente base.

Riassumiamo i risultati da noi ottenuti con l'esposizione delle formule di struttura dei composti da noi e dai precedenti Autori studiate, accompagnate da un giudizio intorno alla loro azione fondamentale.

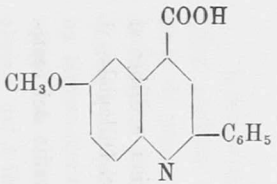
[1] Questo fatto ha un notevole interesse perchè ci permette di dedurre che l'atophan o la diapurina esplicano la loro azione fondamentale come tali e almeno in parte prima di subire modificazioni nell'organismo. E diciamo questo perchè secondo Skorzewski e Sohn (Wien. klin. Woch. *25*, 593-594) l'atophan si eliminerebbe come ossiatophan (ac. α(o)-ossifenil-cinconinico). Ora quest'acido (Nicolaier e Dorn) è assai meno attivo dell'atophan, come pure assai meno attivo della diapurina è l'acido α-(o)ossifenil(β)naftochinolin-γ-carbonico (ricerche nostre).

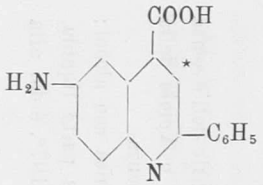


Atophan
Attivissimo

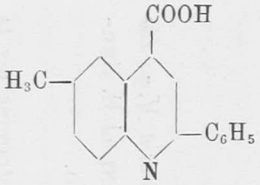


R=H ; CH_3
Inattivo

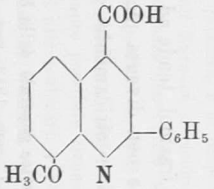




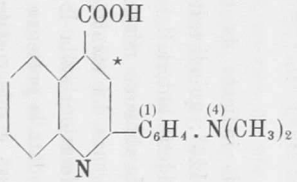
Inattivi



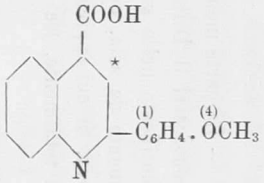
Para-atophan
Attivissimo



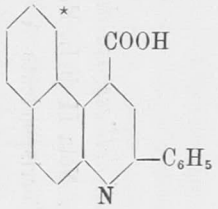
Isatophan
Attivissimo



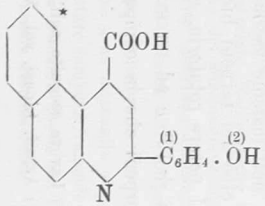
Inattivo



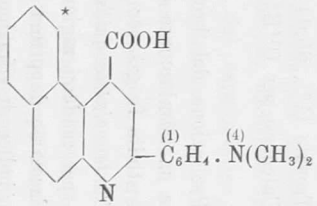
Inattivo



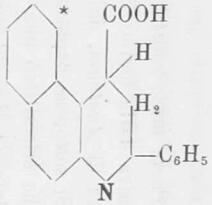
Diapurina
Attivissimo



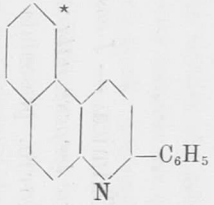
Poco attivo



Discretamente attivo



Discretamente attivo (1)



Discretamente attivo (1)

* Sostanze studiate da noi.

(1) La formula di costituzione di questo diidroderivato sarà discussa da noi in una prossima Nota.