

ATTI  
DELLA  
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCCX.

1913

---

SERIE QUINTA

---

RENDICONTI

---

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

---

VOLUME XXII.

2° SEMESTRE.



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1913

Chimica. — *Nuovi derivati dell'artemisina e della santonina* (1)  
Nota II (2) di E. RIMINI e T. IONA, presentata dal Socio A. ANGELI.

In una Nota preliminare (3) abbiamo esposto le ragioni che ci hanno indotto a tentare la riduzione della santonina e dell'artemisina coll'idrogeno in presenza di palladio colloidale secondo il metodo di Paal; abbiamo descritto una tetraidrosantonina ed una tetraidroartemisina, riservandoci lo studio di questi prodotti di riduzione.

Peraltro, contemporaneamente a noi, Bargellini (4), per riduzione con idrogeno in presenza di nero di palladio, è pervenuto ad una tetraidrosantonina identica alla nostra, e posteriormente sono comparse le Memorie di Wienhaus e Oettingen (5), di Wedekind e Beniers (6), di Cusmano (7) e di Yasuhiko Asahina (8), i quali tutti si occupano dei prodotti d'idrogenazione catalitica della santonina.

Si è per ciò che, in continuazione alla Nota preliminare, nella presente riferiamo le nostre ulteriori ricerche sull'idrogenazione dell'artemisina, nello studio ulteriore della quale speriamo di procedere indisturbati.

Dall'artemisina si ottengono due tetraidroartemisine isomere che distingueremo colle lettere  $\alpha$  e  $\beta$ : esse conservano entrambe la funzione lattonica e chetonica, e sono destrogire, a differenza dell'artemisina che è levogira. Si sciolgono per riscaldamento con alcali per dare rispettivamente i sali dei due ossiacidi  $\alpha$ - e  $\beta$ - tetraidroartemisinico.

L'acido  $\alpha$ -, più facilmente del  $\beta$ -, tende a ripristinare il corrispondente lattone.

Allorquando si riduce l'artemisinossima, ben presto si avverte forte sviluppo di ammoniaca; e, a reazione compiuta, si ricava l' $\alpha$ -tetraidroartemisina.

La formazione di un composto tetraidrogenato ha indotto Wienhaus e Oettingen, Wedekind e Beniers, Yasuhiko Asahina (9) ad ammettere nella santonina la presenza di due doppi legami.

(1) Lavoro eseguito nell'Istituto di chimica farmaceutica e tossicol. della R. Università di Pavia.

(2) Pervenuta all'Accademia il 1° luglio 1913.

(3) Rendiconti Soc. chim. ital. seduta 16 marzo 1913. Chem. Zentralblatt. 1913, I, pag. 1773.

(4) Ibid.

(5) Annalen d. Chemie, 397, Heft 2; 15 aprile 1913.

(6) Ibid.

(7) Rend. R. Accad. Lincei, serie V, vol. XXII, 20 aprile e 18 maggio 1913.

(8) Berichte d. deut. chem. Ges., 7 giugno 1913.

(9) Luoghi citati.

A noi pare che non si siano tenuti in debito conto tutti i risultati delle interessanti ricerche di Angeli e Marino (1) sui prodotti d'ossidazione dell'acido santoninico; e concordiamo col Cusmano (2) nel ritenere che, date le nostre attuali conoscenze sulla idrogenazione catalitica, sia prematuro di applicarne i risultati all'indagine della struttura di una sostanza. Se con tale nuovo metodo di riduzione, in molti casi, non si è avuta l'apertura di nuclei, non mancano tuttavia esempi nei quali ciò si è verificato (3), e però ci asteniamo dal trarre qualsivoglia conclusione dalla formazione della tetraidroartemisina.

*α-tetraidroartemisina.* Nella soluzione di 1 grammo di artemisina purissima (P. F. = 203) in 30 cc. di alcool, addizionata di gr. 0,2 di palladio colloidale (preparato secondo Paal ed Amberger) sciolti in 18 cc. di acqua, si fa passare una corrente d'idrogeno a temperatura ordinaria per 24 ore; dopo di che si distilla l'alcool, si lascia raffreddare e si filtra. Scacciato il solvente, si ottengono, per cristallizzazione dal benzolo, foglioline candide che fondono a 192°-193°. Mescolandole a parti eguali con artemisina purissima, si deprime fortemente il punto di fusione. Il nuovo prodotto, a differenza dell'artemisina, è stabile alla prova di Bayer.

I. Sostanza = gr. 0,1692 CO<sub>2</sub> = gr. 0,4160 H<sub>2</sub>O = gr. 0,1296.

Migliori risultati si ebbero dall'analisi di una seconda preparazione eseguendo la combustione in canna chiusa e mescolando intimamente il composto, che brucia non tanto facilmente, con molto ossido polveroso.

II. Sostanza = gr. 0,1516 CO<sub>2</sub> = gr. 0,3748 H<sub>2</sub>O = gr. 0,1196.

	Calcolato per C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	Trovato	
		I	II
C	67,67	67,05	67,42
H	8,27	8,51	8,66

La determinazione del potere rotatorio specifico, eseguita con una soluzione al 2,671 % in alcool al 95 ed in tubo della lunghezza di due decimetri, diede una deviazione di + 2,65 alla temperatura di 23°: e però

$$[\alpha]_{D}^{23} = + 49,60.$$

Quella dell'artemisina (F. = 203), eseguita nelle stesse condizioni con una soluzione al 2,637 %, diede una deviazione di - 4,48: e però

$$[\alpha]_{D}^{23} = - 84,93.$$

(1) Rend. R. Acc. dei Lincei (1907), vol. XVI, sem. I, pag. 159; e Nota II (1907), Tip. Galileiana.

(2) Rend. R. Acc. Lincei, XXII, serie V, sem. I, fasc. 10.

(3) Zelinsky, Ber. 44 (1911), 2782; 46 (1913), 168. Willstaetter e Heidelberger, Ber., 46 (1913), 517.

*β-tetraidroartemisina.* Dalle acque madri da cui si è separata l'*α*-tetraidroartemisina grezza, come pure da quelle benzoliche della sua purificazione, si ricava una seconda tetraidroartemisina la quale, dopo cristallizzazione frazionata dal benzolo, si presenta sotto forma di cristalli candidi che fondono a 165-167°.

È solubile in alcool; assai più solubile in benzolo che non il suo isomero, ed è stabile alla prova di Baeyer. Poichè la *β*-tetraidroartemisina si forma in quantità che raggiunge circa un terzo dell'*α*-, per separarla allo stato puro è consigliabile di operare almeno con 10 grammi di artemisina.

Sostanza = gr. 0,1525 CO<sub>2</sub> = gr. 0,3770 H<sub>2</sub>O = gr. 0,1215.

Calcolato per C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>		Trovato
C	67,67	67,42
H	8,27	8,85

Una soluzione al 2,670 %, diede in tubo di due decimetri una deviazione di + 3,48; e però  $[\alpha]_D^{25} = + 65,15$ .

*Semicarbazone dell'α-tetraidroartemisina.* L'*α*-tetraidroartemisina in soluzione alcoolica reagisce facilmente colla semicarbazide. Dopo un'ora di ebollizione per eliminazione dell'alcool, si ottengono cristallini bianchi poco solubili in benzolo ed acqua, che si decompongono, con vivo sviluppo gassoso, a 245 gradi.

Poichè Wienhaus e v. Oettingen (1) nella determinazione dell'azoto dei semicarbazoni del sautonano col metodo di Dumas, forse per la difficoltà con la quale bruciano questi prodotti, ebbero errori che oscillano dall'1 al 2 % in meno rispetto al calcolato, abbiamo preferito dosare nei nostri semicarbazoni, anzichè l'azoto totale quello idrazinico, seguendo il metodo già da tempo proposto da uno di noi (2).

Sostanza = gr. 0,2776 azoto idrazinico = cc. 21 t° = 17° H = 750 mm.

Calcolato per C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> :N.NH.CO.NH <sub>2</sub>		Trovato
N idrazinico	8,67	8,66

*Semicarbazone della β-tetraidroartemisina.* Si prepara colle stesse norme del precedente ed è costituito da cristallini splendidi poco solubili in alcool, che si decompongono a 257°-258° con vivo sviluppo di gas.

Sostanza = gr. 0,2132 azoto idrazinico = cc. 16,5 t° = 23° H = 760 mm.

Calcolato per C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> :N.NH.CONH <sub>2</sub>		Trovato
N idrazinico	8,67	8,72

*Ossima dell'α-tetraidroartemisina.* Si fa bollire per un'ora una soluzione idroalcolica di gr. 3 di *α*-tetraidroartemisina, colle quantità calcolate

(1) luogo citato.

(2) Gazz. chim. it., XXXIV, pag. 1 (1904), pag. 224.

di cloridrato d'idrossilammina e carbonato sodico. Eliminato l'alcool, col riposo, si depositano lentamente cristalli bianchi che, purificati dall'alcool, si decompongono a 248° con vivo svolgimento di gas.

sostanza seccata a 100 = gr. 0,2700 CO<sub>2</sub> = gr. 0,6300 H<sub>2</sub>O = gr. 0,2000.

Calcolato per C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> :NOH		Trovato
C	64,05	63,64
H	8,18	8,22

*Ossima della β-tetraidroartemisina.* Dalla β-tetraidroartemisina si ottengono cristallini che si decompongono a 242° con vivo svolgimento di gas. Sostanza seccata a 10° = gr. 0,2685 CO<sub>2</sub> = gr. 0,6270 H<sub>2</sub>O = gr. 0,1998.

Calcolato per C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> :NOH		Trovato
C	64,05	63,68
H	8,18	8,27

*Idrogenazione dell'artemisinossima.* A gr. 3 di artemisinossima sciolti in 90 cc. di alcool metilico, si aggiungono gr. 0,2 di palladio colloidale in 20 cc. di acqua, e si fa gorgogliare idrogeno per 26 ore. Ben presto si avverte intenso odore ammoniacale.

Distillata la maggior parte dell'alcool, si estrae ripetutamente con etere e si cristallizza il prodotto prima dal benzolo e poi dall'alcool. Si ha così una sostanza cristallina che si fonde a 192°-193°, il cui semicarbazone si altera a 245°. Mescolandola a parti uguali con α-tetraidroartemisina, non si deprime il punto di fusione. Trattasi quindi di α-tetraidroartemisina.

*Acido α-tetraidroartemisinico.* Dopo aver aggiunto alla soluzione di 1 grammo di α-tetraidroartemisina purissima in 40 cc. di NaOH  $\frac{N}{10}$  un piccolo eccesso di H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  $\frac{N}{10}$  raffreddando fortemente, si estrae tosto più volte con cloroformio. Per rapida evaporazione del solvente a temperatura ordinaria, rimane l'acido α-tetraidroartemisinico solubile in alcool, poco solubile in cloroformio, insolubile in etere e in benzolo. A circa 55° rammollisce perdendo acqua, e a 118° si decompone con vivo svolgimento di gas. Si trasforma spontaneamente e rapidamente nell'α-tetraidroartemisina, e però è difficile di ottenerlo puro. Dà un sale di sodio che cristallizza dall'acqua in aghetti candidi.

*Acido β-tetraidroartemisinico.* Si prepara dalla β-tetraidroartemisina analogamente all'isomero α- del quale è assai più stabile, tanto che si può distillare la sua soluzione cloroformica senza che l'elevazione della temperatura ne provochi la trasformazione nel corrispondente lattone. Cristallizza dall'alcool metilico in aghetti candidi che, per rapido riscaldamento, si fon-

dono con decomposizione a 218°-220°. È solubile in acqua e in alcool, poco in cloroformio; insolubile in etere.

Grammi 0,0820 di sostanza furono neutralizzati da cc. 28,7 NaOH  $\frac{N}{100}$  (indicatore fenoltaleina). Calcolato: 28,8.

Altri cc. 10 di NaOH  $\frac{N}{100}$  aggiunti alla soluzione, consumarono cc. 10 di HCl  $\frac{N}{100}$ .

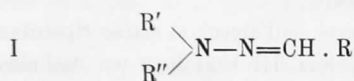
Peso equivalente a una grammi-molecola di NaOH.

Calcolato per  $C_{14}H_{22}O_3 \cdot COOH$   
284,19

Trovato  
285,70

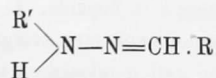
Chimica. — *Contributo allo studio della fototropia* (1). Nota II di F. GRAZIANI e F. BOVINI, presentata dal Corrispondente L. BALBIANO (2).

L'esame che già avevamo fatto di idrazoni del tipo



in cui R' ed R'' erano uguali, ci aveva dimostrato che nessuno di tali composti era fototropo. Avendo ora estesa la nostra ricerca ad idrazoni dello stesso tipo, ma in cui R' ed R'' sono differenti, anche in questo caso non abbiamo mai riscontrato il fenomeno della fototropia.

Poichè, dunque, *in nessun caso* idrazoni del tipo I, in cui cioè tutti gli idrogeni della idrazina sono sostituiti, presentano la fototropia, se ne deve argomentare che è necessaria la presenza di un idrogeno idrazinico libero, perchè tale fenomeno si possa manifestare: esso sarebbe possibile soltanto per idrazoni del tipo



Ciò del resto è quanto avevamo già supposto e ritenuto come assai probabile, riferendo in una Nota precedente (3) i primi risultati del nostro studio.

(1) Lavoro eseguito nel Laboratorio di chimica organica del regio Politecnico di Torino.

(2) Pervenuta all'Accademia il 5 luglio 1913.

(3) Questi Rendiconti, 1913, I, 793.