

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

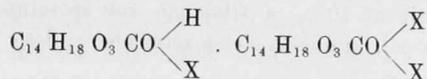
Chimica. — *Azione degli alogeni sull'artemisina* (1). Nota di E. RIMINI e T. JONA, presentata dal Socio A. ANGELI (2).

Allo scopo di porre in evidenza eventuali analogie tra la santonina e l'artemisina, abbiamo studiato come questa reagisca cogli alogeni conoscendosi nulla in proposito.

Si è così osservato che soltanto col bromo e coll'iodio si comportano in modo identico, purchè si operi in determinate condizioni ed in presenza dei rispettivi idracidi.

Difatti due molecole di artemisina unendosi con tre atomi dell'alogeno, danno origine a prodotti nei quali due atomi alogenici si trovano allo stato attivo ed uno sotto forma di idracido. Queste sostanze sono così instabili che, per semplice contatto con acqua fredda, rigenerano l'artemisina.

Non si tratta quindi di prodotti di sostituzione nè di vera addizione, bensì di sali doppi di ossonio corrispondenti a quelli ottenuti colla santonina di Wedekind e Koch (3) e rappresentabili colla formola:



L'artemisina si comporterebbe in tal modo come sostanza satura, mentre è ben noto come non possa ritenersi tale per la sua instabilità alla prova di Baeyer e per la facilità colla quale, come noi abbiamo dimostrato (4), addiziona idrogeno in presenza di palladio colloidale, per dare la tetraidroartemisina.

Oltre al composto di tipo ossonio, essa dà, col bromo, un prodotto di sostituzione: la monobromoartemisina, che si prepara in condizioni ben diverse della monobromosantonina (5).

Col cloro, l'artemisina comportandosi in modo differente che col bromo e collo jodio, non dà prodotti di addizione di carattere ossonico. Noi abbiamo preparato due cloroderivati, è peraltro da tener presente che bastano talvolta

(1) Lavoro eseguito nell'Istituto di chimica-farmacologica e tossicologica della R. Università di Pavia.

(2) Pervenuta all'Accademia l'8 luglio 1913.

(3) Berichte d. deut. Chem. Ges. 1905, 38, 429.

(4) Rendiconti Soc. Chim. ital., serie 2^a, vol. V, fasc. III; Chemisches Zentralblatt, 1913, I, 1773.

(5) Berichte d. deut. Chem. Ges. 41 (1908) 359-366.

differenze non sempre apprezzabili nelle condizioni d'esperienza per ottenere un prodotto piuttostochè un altro od anche miscele difficilmente purificabili.

Bibromuro-bromidrato d'artemisina. — Alla soluzione di gr. 2 di artemisina in 10 cc. di acido acetico glaciale, si aggiungono gr. 1,2 dello stesso acido saturo di HBr e gr. 0,6 di bromo sciolti in 3 cc. di acido acetico. Dopo pochi minuti si filtra rapidamente, si lava con acido acetico glaciale, si secca nel vuoto su cloruro di calcio e idrato di potassio.

Tardando a filtrare, la sostanza che si è depositata, si ridiscioglie nè è più possibile ricavarla. Siccome la sostanza è instabile, assai più del corrispondente derivato della santonina, e perde bromo assumendo un colore più chiaro, è necessario analizzarla non oltre 4 ore dalla precipitazione.

Si presenta sotto forma di minutissimi cristalli rossi splendenti che a 94° si decompongono con vivo sviluppo di gas. È assai solubile in alcool, quasi insolubile in etere, in benzolo e in acqua, colla quale perde bromo per dare una sostanza che, dopo ripetute cristallizzazioni dall'alcool e dal benzolo, si mostra identica all'artemisina. Questa si riottiene più rapidamente allo stato puro, sciogliendo il prodotto bromurato in potassa caustica diluita ed acidificando poscia con acido solforico pure diluito.

Oltre al bromo totale si dosò quello attivo sciogliendo la sostanza nella quantità strettamente necessaria di alcool, aggiungendo eccesso di acqua e di ioduro di potassio al 10% e titolando coll'iposolfito l'iodio posto in libertà. Di seguito poi, in questa stessa soluzione, si dosò il bromo contenuto sotto forma di HBr, determinandone l'acidità a freddo con KOH $\frac{n}{10}$ (indicatore: arancio di metile).

1) Sostanza = gr. 0,3780 ; CO₂ = gr. 0,6446 ; H₂O = gr. 0,1684.

2) Sostanza = gr. 0,4110 ; AgBr = gr. 0,3020.

3) Gr. 0,5010 di sostanza posero in libertà dall'ioduro gr. 0,1648 di iodio.

4) La soluzione proveniente dal trattamento 3) fu neutralizzata da cc. 6,6 di NaOH $\frac{n}{10}$.

	Calcolato per C ₃₀ H ₃₇ O ₃ Br ₂	Trovato
C	47,05	46,51
H	4,84	4,95
Br totale	31,37	31,26
Br attivo	20,91	20,72
Br come HBr	10,45	10,59

Tanto questo composto quanto altri, di cui tratteremo, bruciano difficilmente anche in canna chiusa e mescolati intimamente con molto cromato di

piombo in polvere. Ciò può dar ragione delle deficienze nella percentuale del carbonio trovata rispetto alla calcolata.

Monobromoartemisina. — Nella soluzione di un gr. di artemisina in 5 cc. di acido acetico glaciale e di gr. 0,6 acido acetico saturo di HBr, si fanno cadere gr. 0,3 di bromo sciolti in 10 cc. di acido acetico glaciale.

Si separano prima cristallini rossastri del bibromuro-bromidrato sopra descritto che in seguito si ridisciolgono. Versando dopo 3 ore in eccesso di acqua, precipita una sostanza fioccosa gialla che viene lavata con acqua fino a reazione neutra. È insolubile in acqua, assai solubile in alcool, a circa 70° arrossa e a 95° si decompone con vivo sviluppo di gas. A differenza del bibromuro bromidrato, è stabile.

- I. Sostanza = gr. 0,3434 ; Ag Br = gr. 0,1900.
 II. Sostanza = gr. 0,3100 ; H₂O = gr. 0,1450 ; CO₂ = gr. 0,6015.

	Calcolato per C ₁₅ H ₁₇ O ₅ Br	Trovato
Br	23,46	23,52
C	52,78	52,90
H	5,00	5,20

Biioduro-iodidrato di artemisina. — Versando nella soluzione di gr. 2,5 d'artemisina in 20 cc. di acido acetico glaciale, 10 cc. dello stesso acido contenente gr. 2,70 di HI (d. = 1,96) e gr. 1,5 d'iodio, si vanno depositando lentamente, ma con buon rendimento, cristallini bruni che non si ridisciolgono per un contatto di parecchie ore coll'acqua madre. Si filtra, si lava con acido acetico glaciale, si lascia nel vuoto su potassa e su cloruro di calcio per 4 ore e poi si analizza.

La sostanza si fonde con decomposizione a 118°-119° e si altera all'aria e nel vuoto, ma meno rapidamente del corrispondente composto bromurato. È solubile in alcool, ed a contatto dell'acqua, analogamente a quanto avviene pel bibromuro bromidrato, rigenera artemisina.

- I. Sostanza = gr. 0,3138 ; CO₂ = gr. 0,4506 ; H₂O = gr. 0,1186.
 II. Sostanza = gr. 0,3265 ; AgI = gr. 0,2536.
 III. Sostanza = gr. 0,2669 ; I = gr. 0,0753.

IV. La soluzione proveniente dal trattamento III venne neutralizzata a freddo da cc. 3,00 di soluzione $\frac{n}{10}$ di Na OH.

	Calcolato per C ₂₀ H ₂₇ O ₅ J ₂	Trovato
C	39,73	39,26
H	4,08	4,19
J totale	42,05	41,96
J attivo	28,03	28,30
J come HJ	14,02	14,31

Cloroartemisina. — Se, dopo aver fatto gorgogliare per due ore e mezza a 15° del cloro secco attraverso 300 cc. di cloroformio contenenti 3 gr. di artemisina, si evapora il solvente e si cristallizza il residuo ripetutamente dall'alcool, si hanno in scarsa quantità aghetti candidi solubili in alcool, benzolo ed etere, quasi insolubili in acqua e ligroina, che a 212° si decompongono con vivo sviluppo di gas.

Gr. 0,1936 di sostanza diedero gr. 0,2380 di Ag Cl corrispondente ad un contenuto in cloro del 30,37 %.

Ripetuti tentativi per ripreparare questa sostanza, pur cercando di metterci nelle condizioni sovraccennate, ebbero esito negativo. Ciò dipende dal fatto che, come abbiamo premesso, la clorurazione dell'artemisina è così delicata che bastano piccole variazioni nella tecnica, anche non apprezzabili, perchè si formino prodotti differenti o miscele difficilmente purificabili. Il trovato in cloro starebbe in accordo colla formola $C_{15}H_{15}O_3Cl_3$ per la quale si calcola una percentuale di 30,47. La formazione di tale sostanza si spiegherebbe ammettendo che il cloro abbia parzialmente sostituito non solo l'idrogeno bensì anche l'ossigeno dell'artemisina, analogamente a quanto avviene pel composto $C_{15}H_{16}Cl_2O$ ottenuto da Klein dalla santonina. Se invece si opera a 20° mantenendo agitata la miscela e soltanto fino a soluzione perfettamente limpida, per eliminazione del solvente, rimane una massa di aspetto vetroso, dalla quale per trattamento con ligroina si ricava una polvere che cristallizzata dall'alcool e dal benzolo, si decompone con vivo sviluppo gassoso a 133°.

All'analisi si hanno numeri che concordano con quelli richiesti da un composto biclorurato della formola $C_{15}H_{20}O_4Cl_2$.

I. Sostanza = gr. 0,3008 ; CO_2 = gr. 0,5908 ; H_2O = gr. 0,1678.

II. Sostanza = gr. 0,1730 ; Ag Cl = gr. 0,1488.

Calcolato per $C_{15}H_{20}O_4Cl_2$

C 53,74

H 5,97

Cl 21,19

Trovato

53,56

6,20

21,26