

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI
ANNO CCCXIV.

1917

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME XXVI.

1° SEMESTRE.



ROMA
TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

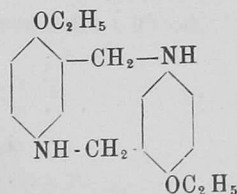
PROPRIETÀ DEL DOTT. PIO BEFANI

1917

Chimica. — *Gruppi di basi ottenute da amine aromatiche e formaldeide.* Nota di ROBERTO LEPETIT e CARLO MAIMERI, presentata dal Socio A. ANGELI.

In una Nota precedente uno di noi ha menzionato ⁽¹⁾ la trasformazione profonda che subisce una soluzione di nevraltaina (para-etossifenilamido-metan-solfonato di sodio) per ebollizione prolungata con l'aggiunta di acido cloridrico e la formazione fra altri corpi di una base dal P. F. 140° i cui sali sono dotati di proprietà anestetiche ed alla quale venne assegnata la formola $C_{18}H_{20}N_2O_2$.

Indagando la letteratura abbiamo trovato menzionata da G. Goldschmidt ⁽²⁾ la formazione di una base fondente a 140° C. il cui salicilato ha proprietà anestetiche, base che si ottiene facendo reagire un eccesso di formaldeide su una soluzione fortemente acida di cloridrato di p-fenetidina e ci venne il dubbio che tale base potesse essere identica a quella sopra-menzionata. Il Goldschmidt le attribuisce la formola $C_{18}H_{22}N_2O_2$ e propone la formola di costituzione



e spiega la formazione della base per l'azione di due molecole di formaldeide su due molecole di fenetidina con l'eliminazione di due molecole di acqua, ammettendo la formazione intermedia di un alcool per addizione di una molecola di formalina ad una di fenetidina.

Facendo reagire, analogamente alla fenetidina, della p-anisidina con formaldeide in soluzione cloridrica, Goldschmidt ottenne due sostanze di carattere basico fondenti a 122° l'una, a 170° l'altra di cui afferma che siano isomere e attribuisce loro la formola $C_{16}H_{20}O_2N_2$.

Si trova inoltre nella letteratura menzionata, in un lavoro del Tröger ⁽³⁾, una sostanza di carattere basico a cui viene dall'autore attribuita la for-

⁽¹⁾ Atti R. Acc. Lincei, vol. XXVI, 1° sem., fasc. 3° (1897).

⁽²⁾ Chemiker Zeitung, 27, pag. 395 (1917).

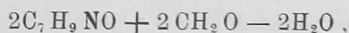
⁽³⁾ Journ. für prakt. Chemie 36, pag. 225, anno 1887.

mola $C_{17}H_{18}N_2$ fondente a $131^\circ C.$ ottenuta riscaldando p toluidina con metilale e acido cloridrico.

Finalmente è descritta dall'Erdmann (1) la formazione di una base cristallina fondente a $188^\circ C.$, base di cui non è data l'analisi e che l'autore ottiene per azione della formaldeide pure in soluzione fortemente cloridrica sulla p.cloramilina.

Siccome avevamo ottenuto fra i prodotti di decomposizione della nevralteina con acidi una base anestetica dal P. F. 140° e da un analogo trattamento dell'acido p.metossifenilamidometansolfonico (che chiameremo nevralteina della p.anisidina) una base dal P. F. $122^\circ C.$, nonché fra i prodotti di decomposizione dell'acido tolilamidometansolfonico (nevralteina della p.toluidina) una base dal P. F. $137^\circ C.$, era interessante di indagare se i prodotti summenzionati erano o no identici a quelli di punto di fusione eguale ottenuti direttamente dai vari autori citati dalla p.toluidina, dalla p.fenetidina o p.anisidina con formalina e acido cloridrico.

Dobbiamo anzitutto rilevare che supponendo una semplice differenza di omologia tra le basi $C_{18}H_{22}N_2O_2$ e $C_{16}H_{22}N_2O_2$ ottenute dal Goldschmidt dalla fenetidina e dall'anisidina, almeno una delle due formole deve essere errata. Il Goldschmidt infatti ammette la formazione della base $C_{18}H_{22}N_2O_2$ mediante eliminazione di due molecole di acqua da due molecole di fenetidina e due di formaldeide. Ragionando analogamente per l'anisidina, supponendo che la reazione anisidica abbia pure luogo con eliminazione di due molecole d'acqua, ossia



rimarrebbe $C_{16}H_{18}N_2O_2$ come formola della base dal P. F. 122° e non $C_{16}H_{22}N_2O_2$: una differenza cioè di 2 atomi di carbonio e di 4 atomi di idrogeno in meno della base della fenetidina, essendovi due metossili al posto di due etossili. Ad una formola $C_{16}H_{18}N_2O_2$ per il derivato della p.anisidina dovrebbe per analogia corrispondere $C_{16}H_{18}N_2$ per la base ottenuta dal Tröger dalla toluidina ed egli le attribuì invece la formola $C_{17}H_{18}N_2$!

Volendo quindi stabilire fra le già citate basi ottenute dalle nevralteine mediante l'azione degli acidi, l'identità con le basi di Tröger e di Goldschmidt, occorre anzitutto preparare quest'ultime e verificare accuratamente le formole, sia per rettificare quelle presumibilmente erronee introdottesi nella letteratura, sia per poter stabilire che la reazione avviene identicamente nei vari casi e dimostrare che essa dà luogo alla formazione di una nuova classe di sostanze derivate da un determinato tipo.

(1) D. R. P. (Brev. germanico) Kl. 12, n. 121506 del 1901.

PREPARAZIONI DI BASI MEDIANTE TRATTAMENTO DI AMINE AROMATICHE
SOSTITUITE IN PARA.

Data la mancanza d'indicazioni precise nella pubblicazione di Goldschmidt (¹), abbiamo operato nelle nostre esperienze adoperando i cloridrati dell'amina con l'acqua strettamente necessaria per tenerli disciolti ad una temperatura non superiore a 60° C. aggiungendo una molecola di formaldeide agitando; lasciavamo quindi in riposo durante 48 ore.

Dalla p.fenetidina ottenemmo 4 basi distinte di cui una liquida; dalla p.anisidina ottenemmo 5 basi di cui una liquida; dalla p.toluidina 2 basi solide ed una liquida; dalla p.cloranilina sinora una sola base solida la quale non esclude che altre siano pure contenute nel miscuglio di reazione.

AZIONE DELLA FORMALDEIDE SUL CLORIDRATO DI PARA FENETIDINA.

Avendo a nostra disposizione forti quantità di fenetidina, ci occupammo particolarmente dello studio delle basi ottenute da questa, anche perchè fra esse primeggiava quella base dal P. F. di 140° ottenuta da Goldschmidt, il cui salicilato è dotato di proprietà anestetiche notevoli e perchè la supponevamo identica alla base dello stesso punto di fusione già ottenuta da uno di noi dalla nevralteina.

Procedendo per cristallizzazione frazionata si ottiene in quantità trascurabile un cloridrato quasi insolubile "A" mentre è predominante un cloridrato ("B") meno solubile, anestetico senza sapore amaro ed in quantità minori un cloridrato ("C") più solubile amarissimo.

Concentrando le acque madri ottenute dalla reazione dopo aver separato il miscuglio greggio dei tre cloridrati sopra enumerati, si ottiene dapprima una cristallizzazione di poco cloridrato B e C, separata la quale si ha una cristallizzazione di un cloridrato ("D"). Dal cloridrato D venne messa in libertà la base che si deposita come liquido oleoso.

BASE DAL CLORIDRATO D — MONOMETILFENETIDINA.

La base liquida ottenuta dal cloridrato D, trattata con nero animale ed essiccata, distilla quasi interamente tra 102 e 104° C. a 4 mm. di pressione; è incolore ed ha un odore aromatico pronunciato che ricorda quello del finocchio L'analisi diede:

(¹) Loc. cit.

Sostanza gr. 0,2319: N 18,8 cc. a 22° C. e 758 mm. — Sostanza gr. 0,1235: CO₂ gr. 0,3238 e H₂O gr. 0,0940. — Sostanza gr. 0,1986: CO₂ gr. 0,5203 e H₂O gr. 1536.

	N	C	H
Trovato per cento	9,35	—	—
" " "	—	71,51	8,51
" " "	—	71,45	8,65
Calcolato per C ₉ H ₁₃ N (Metilfenetidina)	9,27	71,47	8,66

Benchè l'analisi corrisponda benissimo a metilfenetidina, per identificare in modo certo la nostra base ne paragonammo il nitrosocomposto con quello della metilparafenetidina preparata da p.metilformilfenetidina (1). Entrambi avevano eguali caratteri e fondevano a 47° C.

CLORIDRATI A, B, C, E RELATIVE BASI.

Cloridrato A.

Date le piccolissime quantità (3 a 4 gr.) di questo cloridrato (molto poco solubile anche in acqua bollente) che si ottengono facendo reagire 200 gr. di fenetidina, ne abbiamo tralasciato per ora lo studio dopo aver determinato che gli corrisponde una base che ricristallizzata dall'alcool fonde a 146-147° C. ed è certamente diversa dalle seguenti

CLORIDRATI ANESTETICI B E C.

Cloridrato anestetico insipido B.

Da questo ricavammo, come già detto, una base che fonde a 140° C. come la base di Goldschmidt e come la base fondente a 140° C che forma il principale prodotto di decomposizione della nevralteina. I cloridrati, bromidrati, jodidrati, lattati, salicilati, nonchè le basi stesse ottenute dalla nevralteina hanno identici caratteri, uguali sono le loro reazioni, non vi ha dubbio sulla identità, ma si trattava di verificare anzitutto la formola di Goldschmidt: C₁₈H₂₂O₂N₂.

Analisi: Sostanza gr. 0,2734: N 22,6 a 18° C. e 749 mm. — Sostanza gr. 0,1847: CO₂ gr. 0,4940; H₂O gr. 0,1142. — Sostanza gr. 0,2183: CO₂ gr. 0,5851; H₂O gr. 0,1300.

	N	C	H
Trovato per cento	9,55	—	—
" " "	—	72,93	6,92
" " "	—	73,09	6,66
Calcolato per C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂	9,46	72,92	6,80
" " C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂	9,39	72,43	7,43
Goldschmidt trovò	9,67	72,85	7,00

(1) Wedekind e Fröhlich, Berichte, 40, 1003 (1907).

Come si scorge, gli stessi dati analitici di Goldschmidt quadrano meglio per la nostra formola con 2H di meno, cioè: $C_{18}H_{20}N_2O_2$, che non per quella da lui calcolata.

Per trovare omologhi di peso molecolare più basso ove una differenza di due atomi d'idrogeno in meno fosse meglio rivelata dall'analisi, ricorremmo alla base che costituisce il prodotto di reazione predominante del cloridrato di anisidina con formaldeide e che fonde a $136^\circ C.$ ed a quella ottenuta dal cloridrato di p.toluidina con formalina dal P. F. 131° secondo il Tröger; supponendo, come era lecito per analogia, che entrambe queste basi corrispondessero a quella dal P. F. $140^\circ C.$ dalla p.fenetidina.

La base della p.anisidina dovrebbe, secondo noi, avere la formola $C_{16}H_{16}N_2O_2$ con 8,01 % di H, mentre la formola secondo Goldschmidt sarebbe $C_{18}H_{18}N_2O_2$ con 6,71 % di H. La base dalla p.toluidina dovrebbe avere, secondo noi, la formola $C_{16}H_{16}N_2$ con 6,83 % di H, mentre secondo Goldschmidt darebbe 7,51 % di H.

Rileveremo che una formola $C_{16}H_{16}N_2O_2$ è attribuita da Goldschmidt., senza dare dati analitici, ad una base dal P. F. $122^\circ C.$ da lui ottenuta dalla p.anisidina, mentre non ci riuscì di separare una base fondente a $122^\circ C.$ dal gruppo di quelle da noi ottenute dalla p.anisidina stessa. Per noi, fra queste, è una base fondente a $136^\circ C.$ quella che corrisponde alla sovraccitata base anestetica insipida fondente a $140^\circ C.$ ottenuta dal cloridrato B.

Analisi della base P. F. 136° della p.anisidina: I) Sostanza gr. 0,2065: N 19,2 cc. a $22^\circ,5 C.$ e 765 mm. — II) Sostanza gr. 0,1705: N 16 cc. a $23^\circ C.$ e 756 mm. — III) Sostanza gr. 0,2156: CO_2 gr. 0,5666 e H_2O gr. 0,1170. — IV) Sostanza gr. 0,1857: CO_2 gr. 0,4860 e H_2O gr. 0,1010.

	N	C	H
I) Trovato per cento	10,67	—	—
II) " " "	10,39	—	—
III) " " "	—	71,67	6,07
IV) " " "	—	71,36	6,08
Calcolato per $C_{16}H_{16}O_2N_2$	10,44	71,60	6,01
" " $C_{16}H_{18}O_2N_2$ (Goldschmidt)	10,37	71,07	6,71

Analisi della base P. F. 137° dalla p.toluidina. — Fra le varie basi ottenute dalla p.toluidina ve n'è una che fonde a $137^\circ C.$ e che rappresenta, secondo noi, quella che corrisponde alla base dal P. F. $140^\circ C.$ dalla fenetidina ed a quella dal P. F. $136^\circ C.$ dall'anisidina testè discusse.

Quattro analisi accurate (1) diedero:

- I) Per sostanza gr. 0,1776: CO₂ gr. 0,5275 e H₂O gr. 0,1086. — II) Per sostanza gr. 0,1776: CO₂ gr. 0,5287 e H₂O gr. 0,1083. — III) Per sostanza gr. 0,1952: CO₂ gr. 0,5816 e H₂O gr. 0,1196. — IV) Per sostanza gr. 0,1333: CO₂ gr. 0,3968 e H₂O gr. 0,0820.

	C	H	N
I) Trovato per conto	81,01	6,81	—
II) " " "	81,19	6,82	—
III) " " "	81,25	6,85	—
IV) " " "	81,18	6,88	—
Calcolato per C ₁₆ H ₁₆ N ₂	81,31	6,83	11,86
" " C ₁₆ H ₁₈ N ₂	80,28	7,51	11,71

Con la scorta dei tre gruppi di analisi eseguite per le tre basi analoghe ottenute rispettivamente dalla fenetidina, anisidina, toluidina, ci riteniamo autorizzati ad assegnare a quelle tre basi le formole C₁₈H₂₀O₂N₂, C₁₆H₁₆O₂N₂, C₁₆H₁₆N₂. Ciò dato, devono venire cancellate definitivamente dalla letteratura chimica le formole C₁₈H₂₂N₂O₂, C₁₆H₂₀N₂O₂, attribuite dal Goldschmidt a due delle basi ottenute con formalina e HCl dalla p.fenetidina e dalla p.anisidina, nonchè la formola C₁₇H₁₈N₂ attribuita dal Tröger (2) ad una base ottenuta dalla p.toluidina con metilale e HCl.

L'equazione per la reazione ammessa dal Goldschmidt per spiegare la formazione della base anestetica insipida che ha il punto di fusione 140° C, è quindi anch'essa erronea. Questa base non può formarsi che attraverso un processo di riduzione con messa in libertà d'idrogeno.

Daremo in seguito la piena conferma che ciò avviene realmente, e diremo quale sia la funzione dei due atomi d'idrogeno disponibili i quali concorrono alla formazione della base.

II

Cloridrato anestetico amaro C

che farà oggetto di una Nota ulteriore, data la mancanza di spazio per il maggiore sviluppo della presente Nota.

(1) Le determinazioni furono limitate a C e H poichè quella di N dà per le due formole C₁₆H₁₆N₂ e C₁₆H₁₈N₂ in discussione una differenza di solo 0,15 per cento di azoto contenuta nei limiti di errore.

(2) Journ. für prakt. Chemie, già citato