

ATTI  
DELLA  
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCXC.

1893

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME II.

2° SEMESTRE



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1893

ammettere, per esperienze fatte, che realmente nell'acqua il joduro solfinico è più stabile che solo; il qual fatto non ha nulla che possa sorprendere, giacchè in definitiva noi abbiamo qui non più il joduro solfinico che si scompone per l'azione del calore, ma un altro sistema costituito dai prodotti della dissociazione elettrolitica del joduro di trietilsolfina, sistema molto più stabile all'azione del calore che non il joduro dissociato. Delle due ipotesi io propendo rei per la seconda, perchè la formazione anche temporanea dell'idrato e dell'acido iodidrico non spiegherebbe poi come a 100° possa formarsi joduro di solfina in presenza d'acqua, mentre non se ne forma quando l'acqua manca e si scompone se si è già formato.

**Chimica.** — *Sopra alcuni derivati dell'acido glutammico. Acidi piroglutammici e piroglutammidi attivi* (1). Nota di A. MENOZZI e G. APPIANI, presentata a nome del Socio KÖRNER.

« In una Nota presentata a quest'Accademia (2) abbiamo riferito intorno a ricerche sopra alcuni derivati dell'acido glutammico, le quali conducevano ai seguenti fatti principali. La sostanza preparata e descritta la prima volta da Habermann col nome di glutimide, mediante ebollizione con idrato di bario, dà il sale baritico dell'acido glutammico inattivo, dal quale con acido solforico si ottiene l'acido glutammico inattivo libero. Questo per semplice ricristallizzazione dall'acqua dà cristalli emiedrici di segno contrario. La stessa sostanza descritta come glutimide per azione di acido cloridrico a caldo dà il cloridrato dell'acido glutammico inattivo, rispettivamente i cloridrati dei due stereoisomeri di segno contrario. Trattando il prodotto ottenuto coll'eterificare l'acido glutammico a mezzo di acido cloridrico gassoso e alcool, con ammoniaca alcoolica, filtrando per separare il cloruro ammonico, saturando il filtrato con ammoniaca e lasciando in riposo, deposita una nuova sostanza isomera della precedente, da cui si distingue fra altro perchè devia il piano della luce polarizzata, e perciò da noi chiamata glutimide attiva, per distinguerla dalla precedente inattiva. La glutimide attiva si trasforma in acido glutammico ordinario mediante ebollizione con idrato di bario o con acido cloridrico; scaldata con ammoniaca alcoolica a 140-150° dà glutimide inattiva.

« Ora la continuazione delle nostre ricerche ci ha portati in possesso di alcune altre sostanze nuove, i cui rapporti con quelle che formano argomento di quella prima Nota e con altri derivati dell'acido glutammico, ci paiono molto interessanti. Queste nuove ricerche ci hanno dimostrato che le sostanze

(1) Lavoro eseguito nel Laborat. di Chimica agraria della R. Scuola sup. d'agr. Milano.

(2) Menozzi e Appiani, *Sopra alcuni derivati dell'acido glutammico*. Rendiconti della R. Accademia dei Lincei, vol. VII, 1891, 1° fascicolo, p. 33.

descritte finora come glutimmidi, non sono glutimmidi ma piroglutammidi, cioè ammidi di acidi piroglutammici; che di queste piroglutammidi, quella dapprima conosciuta, è la forma racemica di altre due stereoisomere di segno contrario da noi preparate; che la sostanza descritta come acido piroglutammico è pure la forma racemica di altri due acidi piroglutammici stereoisomeri attivi da noi scoperti; e che queste varie combinazioni corrispondono rispettivamente a tre acidi glutammici, di cui uno l'inattivo, risulta dall'unione dei due acidi glutammici attivi, l'ordinario, destrogiro, ed il levogiro.

« Vogliamo esporre le ricerche che ci hanno dimostrato i fatti ora accennati.

Acido glutammico ordinario, destrogiro e rispettivi derivati (<sup>1</sup>).

« *Acido glutammico ordinario.* — L'acido glutammico ordinario devia a destra il piano della luce polarizzata; in soluzione acquosa si ha  $(\alpha)_D = +12^{\circ},5$ . Riscaldato con barite a  $160-170^{\circ}$  dà acido glutammico inattivo; riscaldato per sè perde una molecola di acqua dando acido piroglutammico. Dà un sale ammonico che col riscaldato fornisce la sostanza descritta finora col nome di glutimmide, a fianco di acido piroglutammico. Riscaldando acido glutammico con alcool assoluto in tubi chiusi a  $150-180^{\circ}$  si ha etere piroglutammico, con ammoniaca alcoolica piroglutammide.

« *Sali d'argento dell'acido glutammico.* — Trattando la soluzione neutra del sale ammonico con soluzione di nitrato d'argento all'ebollizione, si ottiene sale biargentico, massa bianca spugnosa.

Teorico per $C_5H_7NO_4Ag_2$	Ag = 59,84 %
Trovato	" 59,97 "

« La soluzione di acido glutammico con carbonato di argento a caldo fornisce sale monoargentico, massa grigia.

Teorico per $C_5H_8NO_4Ag$	Ag = 42,52 %
Trovato	" 42,79 "

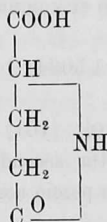
« *Eteri etilici dell'acido glutammico.* — Gli eteri etilici dell'acido glutammico si possono ottenere dai sali d'argento con joduro etilico. Ma si possono ottenere anche per altra via, cioè facendo agire l'acido cloridrico gassoso secco sull'acido glutammico in presenza di alcool assoluto. In questo trattamento si ha di regola una miscela di cloridrati dei due eteri, e la prevalenza dell'uno o dell'altro dipende dal tempo pel quale si fa agire l'acido cloridrico e dall'operare a freddo od a caldo. Operando a caldo e facendo agire a lungo l'acido cloridrico si ha esclusivamente cloridrato dell'etere bietilico.

« L'etere monoetilico è solubile nell'acqua, poco nell'alcool, insolubile nell'etere; si depona in squamette fusibili a  $165^{\circ}$ . Scaldato a  $140-150^{\circ}$  con ammoniaca alcoolica fornisce piroglutammide inattiva, sostanza finora descritta

(<sup>1</sup>) Per le nostre ricerche ci siamo sempre serviti di acido glutammico ottenuto dalla caseina del latte.

come glutimmide, preceduta però dalla piroglutammide sinistra. L'etere bietilico è liquido, solubile nell'acqua, nell'alcool e anche nell'etere. Trattato con ammoniaca alcoolica a freddo fornisce piroglutammide attiva sinistra. I due cloridrati degli eteri mono e bietilico, si depongono in aghi lunghi setacei, solubilissimi nell'acqua e nell'alcool. Con ossido di argento forniscono i due eteri corrispondenti. Tanto i due eteri quanto i due cloridrati deviano a destra la luce polarizzata.

« *Acido piroglutammico levogiro.* — È noto che scaldando l'acido glutammico ordinario ad una temperatura di 180-190° Haitinger<sup>(1)</sup> ottenne un nuovo acido da lui chiamato acido piroglutammico. La trasformazione ha luogo per perdita di una molecola di acqua, ed in base alla composizione ed alle sue trasformazioni al nuovo acido fu assegnata la formola seguente:



« Ora ci è occorso di constatare che l'acido glutammico perde una molecola di acqua già a una temperatura inferiore ai 180°, e precisamente fra 150 e 160°, dando, in tali condizioni, un nuovo acido isomero del piroglutammico ma che si distingue da quest'ultimo, oltre che per altre proprietà, pel fatto che possiede attività ottica, deviando il piano della luce polarizzata a sinistra. All'acido diamo il nome di acido piroglutammico levogiro<sup>(2)</sup>.

« Abbiamo ottenuto quest'acido operando in questa maniera: acido glutammico puro fu scaldato lentamente fino a raggiungere 150°; a questa temperatura comincia a perdere dell'acqua, e mantenendo fra 150-160°, la perdita d'acqua continua, la sostanza poco a poco si fonde, ed a fusione completa la perdita in acqua corrisponde ad una molecola per una di acido glutammico. Lasciando raffreddare e poscia sciogliendo con poca acqua calda, si ottiene dapprima deposito di una piccola quantità dell'acido piroglutammico inattivo, e concentrando ulteriormente si ha deposizione della nuova sostanza, in cristalli ben sviluppati, che all'abito si riconoscono differenti da quelli dell'acido piroglutammico inattivo e del glutammico. La nuova sostanza l'abbiamo purificata per ricristallizzazione dall'acqua.

« Questo nuovo acido si depone dalle soluzioni acquose in grossi

(1) Monatshefte für Chemie, III, 228.

(2) Sopra questo acido abbiamo fatto una comunicazione al R. Istituto Lombardo di scienze e lettere (v. Rendiconti 1892, seduta 19 maggio).

cristalli <sup>(1)</sup>, limpidi, possedenti sapore acido pronunciato, facilmente solubili nell'acqua. Si altera verso 159° per fondere completamente a 162°. L'analisi ci ha dimostrato che il nuovo acido ha la composizione  $C_5 H_7 NO_3$  come il piroglutammino inattivo. Non contiene acqua di cristallizzazione.

Teorico per $C_5 H_7 NO_3$	C % 46,51; H % 5,43; N % 10,85
Trovato	" 46,40; " 5,87; " 10,90

« Quest'acido si distingue dal piroglutammino inattivo pel punto di fusione che è a 162°, mentre quello del piroglutammino inattivo è a 182°; per la maggiore solubilità nell'acqua; per la forma cristallina; e poi per l'attività ottica. Rispetto alla solubilità 1 gr. di acido a 13° richiede gr. 2,1 di acqua, mentre l'acido piroglutammino inattivo esige a 13°, 5, 19 gr. di acqua.

« Il prof. E. Artini ha avuto la bontà di studiare cristallograficamente il nuovo acido. Trascriviamo quanto ci comunica in proposito:

« Sistema trimetrico

$$a : b : c = 1,5034 : 1 : 1,6292$$

« Forme osservate

$$\{100\}, \{001\}, \{310\}, \{101\}, \{011\}, \{012\}.$$

« Si osserva sfaldatura perfetta secondo  $\{100\}$ , meno perfetta secondo  $\{310\}$ . Mancano facce di piramidi, e perciò non si può constatare se la sostanza sia emiedrica dissimetrica.

« Riguardo all'attività ottica l'acido di cui sopra, devia a sinistra il piano della luce polarizzata. Ecco i risultati ottenuti:

« Soluzione acquosa di gr. 6,3596 in 50 cc. a 17°, tubo lungo 20 cm. al polarimetro Laurent, deviazione di 1°,50' a sinistra; ossia:

$$(\alpha)_D = - 7^\circ,21.$$

« Abbiamo preparato il sale d'argento trattando la soluzione dell'acido, neutralizzata con ammoniaca, con soluzione di nitrato d'argento. Si deposita in mammelloni.

« Analisi: teorico per $C_5 H_5 NO_3 Ag$	Ag = 45,77 %
trovato	" 45,91 "

« Se si fa bollire l'acido piroglutammino levogiro con idrato di bario, e si precipita indi il bario con acido solforico si ha acido glutammico ordinario. Altrettanto si ottiene facendolo bollire con acido cloridrico e indi eliminando questo. Se lo si scalda a 180° dà acido piroglutammino inattivo. Dai quali fatti si vede che l'acido piroglutammino levogiro sta, per la sua genesi, fra l'acido glutammico ordinario ed il piroglutammino inattivo. I fatti poi che verremo ora esponendo, dimostrano che fra l'acido piroglutammino attivo e quello finora descritto inattivo, vi hanno gli stessi rapporti che sono fra uno degli acidi tartarici attivi e l'acido racemico. Unendo molecola per molecola quest'acido

<sup>(1)</sup> In alcune preparazioni c'è occorso di avere deposizione di lamine. Abbiamo riconosciuto che queste risultano da una nuova combinazione fra il nuovo acido e l'acido glutammico non scomposto nella preparazione.

piroglutammico levogiro col suo stereoisomero destrogiro da noi pure ottenuto, e che descriviamo più innanzi, si ottiene l'acido piroglutammico inattivo.

« L'acido piroglutammico levogiro si ottiene anche facendo bollire l'ammide corrispondente, con mezza molecola di idrato di bario per ogni molecola di ammide. Si ottiene ancora a fianco dell'ammide corrispondente, riscaldando il sale ammonico dell'acido glutammico ordinario a 150°.

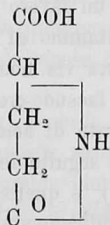
« *Piroglutammine sinistra od ammide dell'acido piroglutammico levogiro.* — Questa sostanza è stata da noi descritta circa un paio d'anni fa (1), sotto il nome di glutimmide attiva per la sua isomeria colla sostanza preparata dall'Habermann e descritta col nome di glutimmide. I fatti che ora esporremo ci hanno fatto palese che la vera natura di essa, come anche per quella dell'Habermann è diversa da quella ammessa finora, e che ad essa spetta la denominazione soprascritta. Per brevità ometteremo di riportare i dati analitici che pubblicammo in quella prima Nota e soltanto vogliamo notare le sue principali proprietà e trasformazioni, alcune delle quali dimostrate solamente ora, per far risaltare i rapporti che essa ha colle altre sostanze di cui ci occupiamo nella presente, e la sua precisa natura.

« Essa contiene una molecola d'acqua di cristallizzazione; fonde a 165°. Riscaldata con ammoniaca alcoolica in tubi chiusi a 140-150° dà piroglutammine inattiva (glutimmide Habermann). La stessa trasformazione la subisce la sostanza scaldata per sé verso 200°. Fatta bollire con idrati alcalini o terralcalini in eccesso, svolge ammoniaca e dà i sali dell'acido glutammico ordinario. Scaldata con acido cloridrico dà cloridrato dell'acido glutammico ordinario. Trattata a freddo con acido cloridrico in quantità equimolecolare dà un cloridrato che cristallizza in aghi, della formola  $C_5H_8N_2O_2 \cdot HCl$ ,

Teorico per $C_5H_8N_2O_2 \cdot HCl$ ,	Cl % = 21,54
Trovato	» 21,52.

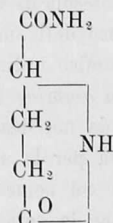
« Riscaldata con idrato di bario in soluzione acquosa, nel rapporto di una molecola di piroglutammine per mezza molecola soltanto di idrato di bario, svolge una molecola di ammoniaca e dà il sale baritico, dell'acido piroglutammico levogiro, dal quale sale baritico, con acido solforico, si può ottenere l'acido libero.

« Ammesso che l'acido piroglutammico abbia la costituzione indicata da questo schema



(1) Menozzi e Appiani. Rendiconti dei Lincei, I. c.

e tutti i fatti noti finora parlano in favore di questa struttura, le trasformazioni ora accennate stanno ad indicare che la sostanza di cui ora ci occupiamo, possiede la seguente formula di struttura



in corrispondenza alla denominazione da noi ora impiegata.

\* Questa piroglutammina devia a sinistra il piano della luce polarizzata. Il potere rotatorio da noi trovato è dato da

$$(\alpha)_D = -40^\circ \quad \text{per la sostanza anidra,}$$

$$(\alpha)_D = -35,35 \quad \text{per la sostanza con una molecola di acqua.}$$

\* Anche riscaldando il sale ammonico dell'acido glutammico ordinario verso  $150^\circ$  si ha la piroglutammina descritta, a fianco del corrispondente acido.

#### Acido glutammico levogiro e derivati.

\* *Acido glutammico levogiro.* — I rapporti fra l'acido piroglutammino e la piroglutammina attivi coll'acido piroglutammino e la piroglutammina inattivi, avendoci fatto ritenere che questi ultimi non siano che la forma racemica di isomeri fisici, abbiamo cercato di preparare per l'acido glutammico levogiro dei derivati corrispondenti a quelli ottenuti dall'acido glutammico ordinario. Siamo riusciti nelle preparazioni e a confermare poi completamente le nostre previsioni. Ciò ha richiesto dapprima un certo lavoro per ottenere l'acido glutammico levogiro da cui partire.

\* Avendo constatato che l'acido glutammico inattivo, del quale ci occupiamo in una prossima Nota, e che può ottenersi per diverse vie, fornisce, per semplice ricristallizzazione dall'acqua, cristalli emiedrici di segno contrario, tentammo di riuscire nel nostro intento sottoponendo l'acido inattivo a ricristallizzazioni e indi procedendo alla separazione dei cristalli. Ma per tale via si riesce bensì allo scopo ma con un lavoro molto lungo, pochi essendo i cristalli che riescono ben decisi. Tentammo di fare coll'acido inattivo vari sali con alcaloidi, ma anche per questa via non riuscimmo ad una separazione. Siamo invece riusciti nell'intento facendo crescere il *Penicillium glaucum* in soluzioni convenientemente preparate di acido glutammico inattivo.

\* Pel procedimento abbiamo seguite le norme pubblicate dallo Schulze (*Zeit. für physiol. Chem.* X, 138), e quelle che lo stesso prof. ci ha fornito in via privata. Gli rendiamo pubblicamente vive grazie. — Il lavoro di semina e coltura del *Penicillium* è stato eseguito dal dott. Luigi de Martini,

direttore della sezione batteriologica al laboratorio municipale di Milano. Anche a lui i nostri ringraziamenti.

« Il liquido in cui è cresciuta la muffa si è filtrato, poi si è trattato con idrato di bario per separare gli acidi solforico e fosforico, e si è mantenuto a b. m. per scacciare l'ammoniaca; indi si è precipitato esattamente il bario in eccesso con acido solforico, e il liquido si è trattato con idrossido di rame umido. La soluzione bleu ottenuta, separata dall'eccesso dell'ossido di rame, e concentrata, ha depositato il sale di rame dell'amminoacido. Questo sale di rame raccolto lavato con acqua e scomposto con idrogeno solforato ha dato un liquido dal quale per concentrazione si è ottenuto deposito di acido glutammico levogiro.

« L'acido glutammico levogiro, per abito e per modo di separarsi, si comporta come l'acido glutammico ordinario destrogiro.

Analisi: calcolato per $C_5H_9NO_4$	N % 9,52
trovato	» 9,46

« Presenta, una volta puro, il medesimo grado di solubilità, il medesimo punto di fusione dell'acido destrogiro. Soltanto si distingue cristallograficamente presentando la faccia emiedrica in senso opposto a quello dell'acido ordinario, e poi dal suo comportamento alla luce polarizzata, deviando a sinistra. Ecco i risultati delle nostre osservazioni. Una soluzione acquosa al 4 % , con tubi lunghi 20 cm. alla temperatura di 26° ha dato una deviazione di  $-1^{\circ},2'$ ; una soluzione acquosa al 2 % nelle stesse condizioni ha dato una deviazione di  $-0^{\circ},31'$ ; da cui:

$$(\alpha)_D = -12^{\circ},9$$

gr. 1,0726 di acido con gr. 0,2663 di HCl, sciolti in 20 cc., a 26° hanno dato una deviazione di  $3^{\circ},10'$ , da cui si ha:

per l'acido come cloridrato	$(\alpha)_D = -29^{\circ},52$
pel cloridrato	$(\alpha)_D = -23^{\circ},63$

« Confrontando questi dati con quelli da noi ottenuti per l'acido destrogiro, (l'acido destrogiro in soluzione acquosa ad es. ha un potere rotatorio dato da  $(\alpha)_D = +12^{\circ},5$ ) non rimane dubbio alcuno sulla natura dell'acido sinistro da noi ottenuto.

« Vogliamo notare ancora che, mentre l'ordinario acido glutammico ha un sapore particolare *sui generis*, l'acido levogiro non ha quasi alcun sapore. Non è un fatto nuovo questo della differenza di sapore fra due stereoisomeri. L'asparagina ordinaria non possiede sapore dolce, mentre lo possiede l'asparagina destrorsa.

« *Piroglutammide destra o amide dell'acido piroglutammico destrogiro.* — Abbiamo ottenuto questa sostanza nel modo identico a quello seguito per ottenere la piroglutammide sinistra, eterificando cioè l'acido glutammico levogiro con alcool assoluto e acido cloridrico gassoso, e scaldando a b. m. Il prodotto dell'eterificazione lo abbiamo liberato dall'eccesso di acido



cloridrico, e indi trattato con ammoniaca alcoolica, filtrato per separare il cloruro ammonico ed il liquido saturato con ammoniaca secca. Dopo qualche tempo deposita una sostanza cristallizzata in lunghi aghi, riuniti a fiocchi ed avente tutto l'abito della piroglutammide sinistra di cui ci siamo occupati sopra. Il prodotto fu ricristallizzato da alcool.

« La sostanza contiene una molecola di acqua di cristallizzazione, come il corrispondente derivato dell'acido glutammico ordinario: una volta secca fonde anch'essa a 165°. L'acqua di cristallizzazione si elimina lentamente mantenendo su acido solforico, rapidamente scaldando a 100°.

Teorico per $C_5H_8N_2O_2 \cdot H_2O$	12,32 %	di $H_2O$
Trovato	12,28 "	"

« La sostanza devia a destra la luce polarizzata.

gr. 0,9432 di sostanza con 1 molecola d'acqua, pari a gr. 0,8274 di sostanza anidra, sciolti in 25 cc. hanno dato in tubi lunghi 20 cm. alla temperatura di 26° una deviazione di +2° 44', cioè che corrisponde, per la sostanza anidra, ad un potere rotatorio espresso da

$$(\alpha)_D = +41^{\circ},29$$

e per la sostanza con 1 molecola di acqua di cristallizzazione, a

$$(\alpha)_D = +36^{\circ},22.$$

« Il dato che possediamo per il derivato corrispondente dell'acido glutammico destrogiro è  $(\alpha)_D = -40^{\circ}$  per la sostanza anidra,  $(\alpha)_D = -35^{\circ},35$  per la sostanza idrata; ma tenuto conto delle condizioni differenti di temperatura per le due osservazioni e della piccola quantità di sostanza impiegata nell'ultimo caso, si comprende esservi fra i due dati abbastanza approssimazione per ammettere che si tratta realmente di due isomeri fisici corrispondenti. La qual cosa risulta poi dimostrata dal fatto che unendo a quantità eguali questa piroglutammide destra coll'altra levogira, precedentemente descritta, si ottiene piroglutammide inattiva, o glutimmide di Habermann.

« Se la piroglutammide destra si scalda con idrato di bario molecola per molecola, svolge ammoniaca e fornisce il sale di bario dell'acido glutammico levogiro; ma scaldando con mezza molecola di idrato di bario per ogni molecola di piroglutammide, si ha svolgimento di una molecola di ammoniaca, ed il sale di bario di un acido piroglutammico identico chimicamente a quello levogiro descritto precedentemente, solamente che devia in senso opposto il piano della luce polarizzata.

gr. 0,7545 di sostanza idrata hanno svolto gr. 0,0867 di  $NH_3$ ; da cui

Ammoniaca ottenuta	11,49 %
Teorico per $C_5H_8N_2O_2$	11,64 "

« *Acido piroglutammico destrogiro.* — Come si è detto or ora facendo bollire la piroglutammide con mezza molecola di idrato di bario, si ha il sale baritico dell'acido piroglutammico destrogiro. Dal sale baritico, precipitando esattamente il bario con acido solforico, si ha l'acido libero.

« L'abito, le proprietà di questo acido, corrispondono perfettamente a quelle dell'acido piroglutammico sinistro. Come questo fonde a 162°, si distingue da esso perchè devia a destra il piano della luce polarizzata. gr. 0,6667 di sostanza sciolti in 25 cc., in tubi lunghi 20 cm. alla temperatura di 25° hanno dato una deviazione di 0° 28', ciò che corrisponde a  $(\alpha)_D = +7^\circ$ .

« Scaldando l'acido piroglutammico destrogiro per sè a 180°, abbiamo ottenuto acido piroglutammico inattivo fondente a 182°. Mescolandolo a quantità eguali con acido piroglutammico levogiro abbiamo pure ottenuto acido piroglutammico inattivo ».

P. B.