

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA NAZIONALE
DEI LINCEI

ANNO CCCXX
1923

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME XXXII.

1° SEMESTRE.



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
PROPRIETÀ DEL DOTT. PIO BEFANI

1923

Chimica. — *Costituzione chimica dell'acido artemisico* (1). Nota di P. BERTOLO, presentata dal Socio R. NASINI.

L'artemisina differisce dalla santonina per avere nella sua composizione un atomo di ossigeno in più, mentre contiene lo stesso nucleo fondamentale naftalico collegato con la catena dell'acido propionico. L'artemisina, pur conservando la stessa struttura fondamentale della santonina e lo stesso aggruppamento lattonico, tuttavia possiede caratteri, proprietà e comportamento, verso i vari agenti chimici, assai differenti dalla santonina. E certamente tali notevoli differenze sono dovute all'influenza che esercita l'ossigeno in più nella molecola dell'artemisina e alla diversa distribuzione delle valenze tra i vari elementi.

Nel modo più semplice e più sicuro si sarebbe potuta dimostrare la costituzione chimica dell'artemisina mediante la sua trasformazione in santonina o in uno dei suoi derivati; ma finora una tale trasformazione non si è potuta verificare, nè con riducenti blandi, nè con riducenti energici. Solamente mi è stato possibile ottenere, per profonda scissione della molecola, i due nuclei costituenti principali, il p-dimetilnaftolo e l'acido propionico (2), che sono identici a quelli ottenuti dai derivati della santonina.

Inoltre, dalle ricerche finora eseguite ho potuto stabilire:

1°) Che l'artemisina è il lattone di un ossiacido, instabile, come l'acido santoninico di Hesse, che potrebbe denominarsi *acido artemisinico*, la cui formazione è stata dimostrata dall'analisi dei suoi sali.

Tale acido, appena messo in libertà, perde lentamente acqua, e rigenera il lattone primitivo, cioè l'artemisina (3).

Il legame lattonico risulta formato dall'unione del gruppo carbossilico -COOH, appartenente all'acido propionico, con un carbonio della catena naftalica, probabilmente quello in posizione γ , adiacente al carbonio che tiene legata la catena propionica.

2°) Che il terzo atomo di ossigeno trovasi allo stato di -CO carbonilico o cetonico, come si è potuto dimostrare con la formazione dei rispettivi composti ottenuti con l'idrossilamina e con la fenilidrazina (4), e che il carbonile può facilmente trasformarsi in -C-OH fenico, la cui esistenza si è dimostrata nella demotropo-artemisina (5), nell'acido artemisico e nel prodotto

(1) Dall'Istituto di Chimica farmaceutica della R. Università di Catania.

(2) Rend. R. Acc. Lincei, vol. XI, 1° sem., fasc. 2°, pag. 490.

(3) Rend. R. Acc. Lincei, vol. X, fasc. 5°, pag. 113.

(4) Loco citato, pag. 115; Gazz. chim. ital., vol. 41 (1911), parte II.

(5) Gazz. chim. ital., anno 50°, parte I, fasc. II (1920).

di riduzione con cloruro stannoso⁽¹⁾. E per la facilità che ha il -CO carbonilico a passare nella forma enolica, bisogna ammettere che esso si trovi in

prossimità ad un -CH₂ metilenico sotto forma del gruppo $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \\ | \\ \text{OH} \cdot \text{C} \end{array}$ il quale,

per desmotropia, si trasforma in $\begin{array}{c} \text{HC} \\ || \\ \text{HO} \cdot \text{C} \end{array}$, per la tendenza che ha il nucleo

alicyclico biidrogenato a tramutarsi in nucleo aromatico.

In riguardo alla posizione di detto -CO cetonico, bisogna ritenere che si trovi nell'anello dimetilato e non nell'anello che tiene legata la catena propionica, appunto per il fatto che, per fusione con potassa caustica dei derivati dell'artemisina, si ottiene il *p*-dimetilnaftolo; mentre, se il -CO si trovasse nell'altro anello, si dovrebbe ottenere un *p*-dimetilnaftolo isomero, la qualcosa non avviene.

3°) Che l'artemisina, per riduzione con zinco in soluzione acetica, produce, come la santonina, due deidropinaconi isomeri⁽²⁾ *senza perdere l'atomo di ossigeno in più*. In questi composti l'aggruppamento pinaconico è avvenuto a spese del CO cetonico, come lo prova il fatto che essi non reagiscono più con l'idrossilamina, nè con la fenilidrazina.

4°) Che l'artemisina, per riduzione con cloruro stannoso ed acido cloridrico⁽³⁾, *perde solamente l'atomo di ossigeno in più*, originando una sostanza di composizione uguale alla santonina (C₁₅H₁₈O₃), con funzione desmotropica, ma differente nei caratteri e nel comportamento chimico dalle desmotroposantonine già note. Questa sostanza, per fusione con potassa caustica, si scinde nettamente in *p*-dimetilnaftolo e acido propionico.

5°) Che l'artemisina, per azione dell'acido cloridrico, dà origine ad una sostanza di natura acida, della composizione C₁₅H₁₆O₃, e che ho nominato *acido artemisico*⁽⁴⁾. La stessa sostanza si origina anche per trattamento con l'acido solforico, in certe date condizioni.

Nel comportamento quindi verso gli acidi minerali, l'artemisina presenta notevole differenza rispetto alla santonina, la quale conserva l'aggruppamento lattonico con più resistenza; e l'azione degli acidi si limita a determinare in essa solamente la trasformazione del -CO carbonilico in -C.OH fenico, originando le desmotroposantonine.

L'acido artemisico differisce dalla sostanza madre per una molecola di acqua in meno, rappresentando, direi quasi, un prodotto di disidratazione.

(1) Gazz. chim. ital., vol. 34 (1904), parte II.

(2) Gazz. chim. ital., vol. 35 (1905), parte II.

(3) Rend. R. Acc. Lincei, vol. XI, 1° sem., fasc. II.

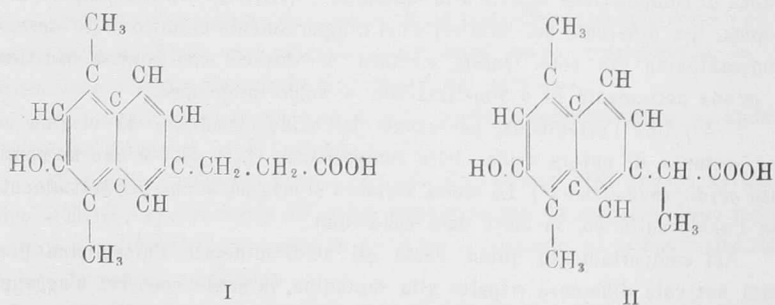
(4) Rend. R. Acc. Lincei, vol. XXII, sem. 2°, serie V, pag. 273.

Avendo acquistato tale sostanza, oltre alla diversa funzione ed al diverso comportamento, anche un equilibrio molecolare assai stabile, ho creduto opportuno fermarvi il mio studio, con l'intendimento di stabilirne la costituzione e potere da essa ricostruire la formula della sostanza madre, la quale presenta la caratteristica di un corpo instabile perchè dà luogo a varie trasposizioni molecolari, originando derivati di diversa funzione.

L'acido artemisico, come fu dimostrato con l'analisi del sale di bario e degli eteri metilico ed etilico, contiene due atomi di ossigeno impegnati per l'aggruppamento carbossilico -COOH, il quale appartiene alla catena dell'acido propionico. Il terzo atomo di ossigeno trovasi allo stato di -OH fenico, come fu dimostrato con la formazione di un derivato benzoico dell'etere etilico dell'acido artemisico⁽¹⁾.

E dato che, per fusione con potassa caustica, si origina il p-dimetilnaftolo, deve ritenersi che nell'acido artemisico non trovasi intatto il nucleo fondamentale della sostanza madre, e che l'OH fenico sia quello in essa preesistente sotto forma di O cetonico, mentre l'atomo di ossigeno, eliminatosi insieme con due atomi di idrogeno, è appunto quello che l'artemisina contiene in più rispetto alla santonina. *L'acido cloridrico quindi, reagendo sull'artemisina, ha determinato, oltre alla eliminazione di una molecola di acqua, anche la rottura del legame lattonico e la trasformazione del -CO carbonilico in -C.OH fenico.*

Per tali considerazioni non mi sembra azzardato potere assegnare all'acido artemisico una delle due possibili formole:

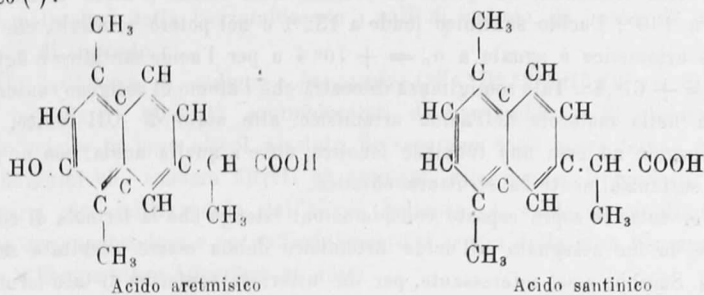


Di queste formole ritengo debba preferirsi la II, dove il nucleo naftolico trovasi collegato con la catena propionica nel C in posizione α , costituente cioè il gruppo $\begin{matrix} -CH \cdot COOH \\ | \\ CH_3 \end{matrix}$, per il fatto che l'acido artemisico è dotato di potere rotatorio destrogiro ($\alpha^D = +70^{\circ},4$), ed essendo un composto disidrogenato, secondo la teoria di van't Hoff e Le Bel, non può contenere

(1) Loco citato, pag. 274.

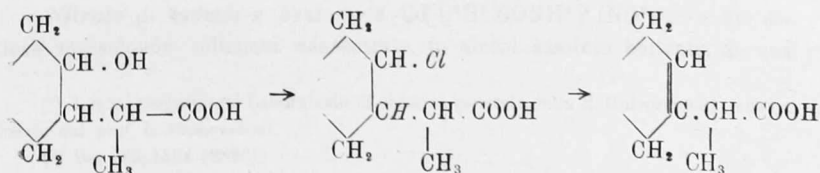
più di un solo atomo di C asimmetrico, il quale non può trovarsi se non nella catena laterale, come è indicato nello schema II. Mentre se il nucleo naftolico si trovasse collegato col C in posizione β , costituente il gruppo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, il corpo risultante dovrebbe essere inattivo.

L'acido artemisico sarebbe quindi un *acido dimetil-naftol-propionico* e si potrebbe considerare come *acido santonosso disidrogenato* o come *acido santinico* contenente un $-\text{OH}$ fenico nell'anello dimetilato, sostanza che non è stata ottenuta, nè dall'uno, nè dall'altro derivato tipico della santonina. Devesi anzi aggiungere che la formola di costituzione dell'acido artemisico ha somiglianza con quella assegnata da Gucci e Grassi-Cristaldi all'acido santinico (1):



Tale identica costituzione troverebbe un certo riscontro nell'identica maniera di genesi dei due acidi dalle rispettive sostanze madri. Infatti, come l'acido santinico si origina dall'iposantonina per azione degli acidi cloridrico e iodidrico, con la formazione di un composto intermedio biidrogenato (*l'acido biidrosantinico*), similmente l'acido artemisico si origina dall'artemisina per azione dell'acido cloridrico, senza però la formazione del corrispondente composto intermedio biidrogenato.

La formazione dell'acido artemisico pertanto si può interpretare ammettendo che in una prima fase l'acido cloridrico agisca sull'artemisina sciogliendo il legame lattonico e formando l'ossiacido corrispondente, cioè l'*acido artemisinico* il quale, contenendo l'ossidrile alcoolico secondario $-\text{CH}.\text{OH}$, forma il rispettivo cloruro, come composto intermedio, che, essendo instabile, appena formatosi elimina HCl , e dà luogo ad un acido biidrogenato, che potremmo chiamare *acido biidro-artemisico*



(1) Gucci e Grassi-Cristaldi, Gazz. chim. ital., vol. XXII, parte I (1892).

In una seconda fase due atomi di idrogeno del composto biidrogenato si eliminano, probabilmente sotto forma di acqua, con l'atomo di ossigeno in più, originandosi in tal modo l'acido artemisico.

In tale ultima trasformazione si può ritenere, per conseguenza, che l'atomo di ossigeno in più eserciti la stessa azione ossidante che spiega lo iodio nella trasformazione dell'acido biidro-santinico in acido santinico, eliminando cioè i due atomi di idrogeno aggiunti ad uno degli anelli del nucleo naftalico, il quale ha anche la tendenza a consolidarsi in nucleo aromatico.

L'analogia di costituzione dell'acido artemisico con l'acido santinico viene avvalorata da una certa somiglianza nei caratteri fisici dei due composti, nella solubilità, nel punto di fusione assai vicino (l'acido artemisico fonde a 136°; l'acido santinico fonde a 132°) e nel potere rotatorio, che per l'acido artemisico è eguale a $\alpha_D = +70^{\circ}.4$ e per l'acido santinico è uguale ad $\alpha_D = +61^{\circ}.88$. Tale somiglianza dimostra che l'atomo di ossigeno contenuto in più nella molecola dell'acido artemisico, allo stato di -OH fenico, pur comunicando ad esso una funzione fenolica, oltre a quella acida, non ne modifica sostanzialmente la struttura chimica.

Per tutte le sopra esposte considerazioni ritengo che la formola di costituzione da me assegnata all'acido artemisico debba essere accettata senza riserva. Sarebbe assai interessante, per un'ulteriore conferma di tale formola, se si riuscisse ad ottenere l'acido artemisico per altra via, come ad esempio dai derivati della santonina, e precisamente per disidrogenazione dell'acido destrosantonoso, ripetendo i tentativi fatti, con risultati poco fortunati, da Andreocci⁽¹⁾, sia per azione del iodio o di altri ossidanti sugli acidi santonosi, sia ossidando l'acido disidrogenato ottenuto per azione moderata dell'idrato potassico sull'acido α -bromosantonoso⁽²⁾, che Andreocci non ha potuto studiare, e che maggiormente si avvicina all'acido artemisico.

Le ricerche in proposito sono state iniziate e spero quanto prima poterne pubblicare i risultati.

(¹) A. Andreocci, Gazz. chim. ital., vol. 25 (1895), parte I, pag. 547.

(²) Loco citato, pag. 547.