

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

Data la incostanza del valore di k ricavato da queste determinazioni, le misure furono ripetute dopo avere ripetutamente cristallizzato il prodotto, ma con risultato praticamente identico:

v	μ	100 α	100 k
512	300,9	80,7	0,660
1024	303,7	81,6	0,353

Come si vede il valore di k diminuisce notevolmente coll'aumentare della diluizione e ciò è verosimilmente dovuto alla facilità colla quale le soluzioni acquose di quest'acido si alterano. Esse si colorano infatti quasi subito in giallo paglierino e manifestano un leggero odore aromatico che dapprima non possiedono. Nelle soluzioni alcoolica e benzenica il composto è invece del tutto stabile, ed infatti ne cristallizza allo stato di grande purezza e fornisce per la determinazione del peso molecolare valori molto vicini ai teorici (cfr. Gazz. chim. ital., 45, II, 383).

Ciò nonostante si può però sempre concludere che quest'acido è più energetico dell'altro e che la sua costante è senza dubbio superiore al primo dei valori sopra riportati.

Chimica. — *Sulla costituzione chimica dell'artemisina* (1).

Nota di P. BERTOLO, presentata dal Socio R. NASINI.

In seguito alla dimostrazione data in una precedente Nota (2) sulla costituzione chimica dell'acido artemisico, stabilito che questo acido differisce dalla sostanza madre per il contenuto di una molecola di acqua in meno, che si elimina appunto in forza dell'atomo di ossigeno che essa contiene in più rispetto alla santonina, non sarà difficile ricostruire la formola di struttura dell'artemisina, se si potrà stabilire la posizione e la funzione di tale atomo di ossigeno.

Bisogna intanto premettere i seguenti fatti:

L'artemisina non contiene alcun gruppo ossimetilico, perchè non reagisce al trattamento di Zeisel. Non reagisce con anidride acetica, ciò che farebbe supporre l'assenza di gruppi alcoolici secondari, però produce un composto mono-acetilico per azione del cloruro di acetile (3).

Ugualmente la desmotropo-artemisina, che si ottiene per azione dell'acido solforico sull'artemisina (4) e che conserva il quarto atomo di ossigeno inal-

(1) Lavoro eseguito nell'Istituto di Chimica farmaceutica della R. Università di Catania.

(2) Rend. Accad. Lincei, vol. XXXII, 1° sem., fasc. 9°, pag. 486.

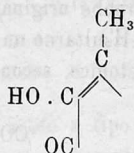
(3) Gazz. chim. ital., anno L, parte I, fasc. 2°, pag. 112.

(4) Azione dell'acido solforico sull'artemisina. Gazz. chim. ital., anno L, parte I, fasc. 2°, pag. 117.

terato, produce un derivato mono-acetilico con anidride acetica corrispondente all'ossidrile fenico formatosi per desmotropia del — CO chetonico.

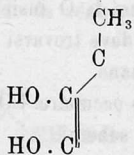
Questo composto è capace di reagire ancora con cloruro di acetile per formare un composto biacetilico, come ho potuto provare recentemente. Tali fatti farebbero ritenere nella molecola dell'artemisina l'esistenza di un — OH, che non si manifesta nella forma caratteristica di gruppo alcoolico secondario o fenico, ma probabilmente in una forma terziaria, capace di svelarsi col cloruro di acetile.

Il Rimini, che aveva iniziato l'ossidazione metodica e progressiva dell'artemisina (1) ammise che l'atomo di ossigeno in più, si trovasse nell'anello dimetilato, legato al — C adiacente al — CO chetonico della santonina, allo stato di C. OH, e secondo il seguente schema:



Tale interpretazione non trova alcun appoggio, e ritengo sia erronea per le seguenti considerazioni.

L'artemisina è dotata di una facile tendenza a passare dalla forma chetonica alla forma enolica, e il — CO carbonilico non potrebbe facilmente trasformarsi in C. OH fenico se non vi fosse il gruppo — CH₃ metilenico vicino; e ammesso che tale desmotropia potesse verificarsi col concorso di un altro vicino atomo di — C, eventualmente idrogenato, ne deriverebbe un composto contenente l'aggruppamento rappresentato dallo schema:



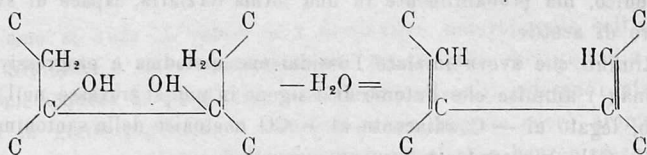
quale composto per fusione con potassa dovrebbe generare un di-ossi-dimetil-naftolo, la qual cosa non si verifica.

Inoltre l'artemisina ridotta con polvere di zinco in soluzione acetica produce un *deidropinacone* (2) che ho chiamato *artemisione*, la cui formazione lascia prevedere nella molecola dell'artemisina l'esistenza di un — CO

(1) E. Rimini, *Sui prodotti di ossidazione dell'artemisina*. Rend. Soc. chim., Roma (1905), fasc. 1°.

(2) P. Bertolo e G. Ranfaldi, *Sopra due deidropinaconi dell'artemisina*. Gazz. chim. ital., vol. XXXV (1905), parte II.

cetonico legato ad un —CH₂ metilenico, poichè nel processo di riduzione il —CO chetonico trasformasi prima in —C.OH alcoolico, mentre si stabilisce il legame pinaconico con un'altra molecola di artemisina. Questo composto, essendo instabile, perde H₂O, generantesi dagli ossidril alcoolici con l'idrogeno dei metileni vicini, formando un prodotto definitivo e stabile, secondo il seguente schema:

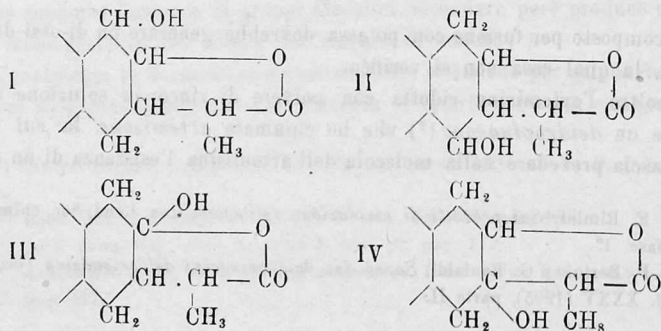


Tale aggruppamento non si potrebbe originare con lo schema supposto dal Rimini, o tutto al più dovrebbe risultarne un pinacone contenente ancora un —OH alcoolico o un —CO chetonico, secondo i due schemi:



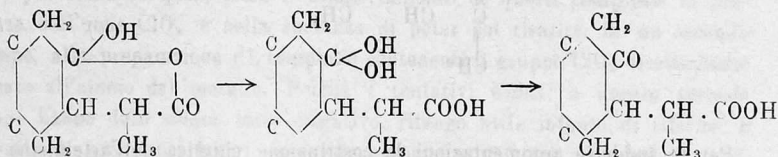
In contrasto però sta il fatto che l'*artemisione*, pur conservando l'atomo di O in più della sostanza madre, non contiene —OH di natura fenica o alcoolica, nè —CO chetonico, perchè non reagisce con l'anidride acetica, nè con l'idrossilamina, nè con fenilidrazina. Per tali ragioni bisogna escludere che l'atomo di O in più dell'*artemisina* si trovi nell'anello dimetilato, e deve invece ammettersi che si trovi nell'anello tetraidrogenato, nel quale è conlegata la catena dell'acido propionico nella forma lattonica; e ciò anche per il fatto, che eliminandosi tale atomo di O insieme a due atomi di H nella trasformazione in acido artemisico, deve trovarsi in prossimità ai due atomi di idrogeno, che con esso si eliminano.

E le possibili posizioni che può occupare l'O nell'anello tetraidrogenato, possono rappresentarsi coi seguenti schemi:



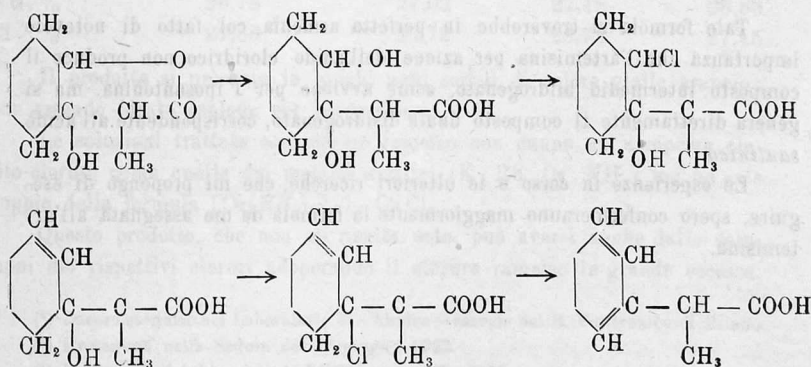
Di queste formole la I e la II si troverebbero ugualmente in discordanza col fatto che l'artemisina non svela, come è stato precedentemente detto, l'esistenza di gruppi alcoolici secondari.

La III mi sembra ancor meno attendibile per il fatto che con tale schema, dopo l'apertura del legame lattonico, verrebbero a trovarsi due ossidrili legati allo stesso atomo di carbonio, da cui eliminandosi una molecola di H₂O, si verrebbe a formare un gruppo carbonilico — CO, secondo le seguenti fasi:

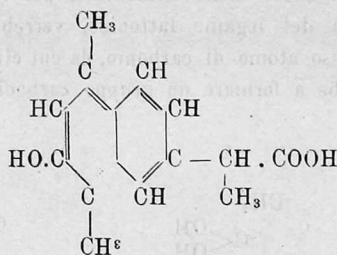


e quindi si otterrebbe un acido a tipo *santonico* e non l'acido *artemisco*, che non contiene alcun gruppo chetonico.

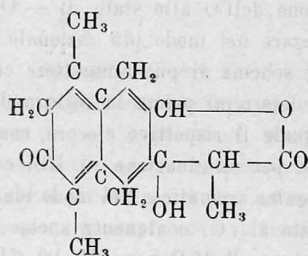
Rimane la IV formola in cui la posizione dell'O allo stato di — OH sembra la più attendibile e permette di spiegare nel modo più razionale la genesi dell'acido artemisco. Difatti con tale schema si può ammettere che l'acido cloridrico, agendo sull'artemisina, vi determini prima la rottura del legame lattonico, formando l'ossiacido, dal quale il rispettivo cloruro, come composto intermedio instabile, e che quindi, per eliminazione di HCl con l'H del CH₂ metilenico vicino, si formi il legame aromatico. Nel modo identico l'acido cloridrico, reagendo sull'OH legato al .C. contenente anche la catena propionica, determinerebbe l'eliminazione di H₂O con l'H del CH₂ metilenico adiacente secondo le seguenti fasi:



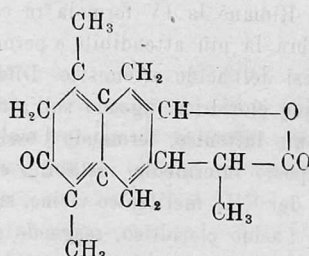
in tal modo l'anello aliciclico verrebbe a trasformarsi in anello aromatico generando il composto più stabile, che è appunto l'*acido artemisico*.



Per le suddette argomentazioni la costituzione chimica dell'artemisina che meglio corrisponde ai fatti e ai risultati finora ottenuti, ritengo si debba per ora esprimere con la seguente formola in rapporto a quella della santonina.



Artemisina



Santonina

Tale formola si troverebbe in perfetta armonia col fatto di notevole importanza che l'artemisina per azione dell'acido cloridrico non produce il composto intermedio biidrogenato, come avviene per l'iposantonina, ma si genera direttamente il composto finale disidrogenato, corrispondente all'*acido santinico*.

Le esperienze in corso e le ulteriori ricerche, che mi propongo di eseguire, spero confermeranno maggiormente la formola da me assegnata all'artemisina.