

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA NAZIONALE
DEI LINCEI

ANNO CCCXX
1923

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME XXXII.

2° SEMESTRE.

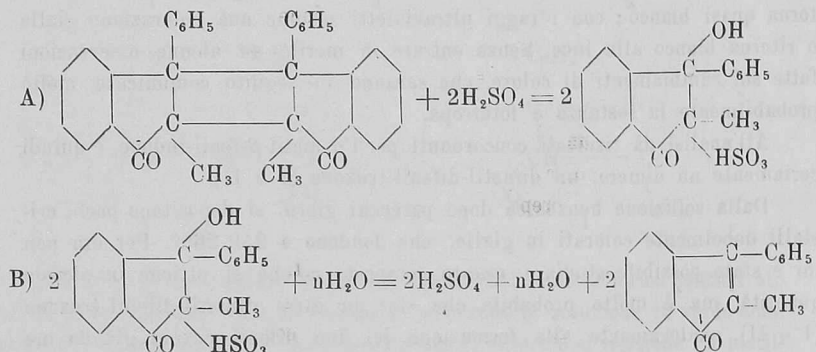


ROMA

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

1923

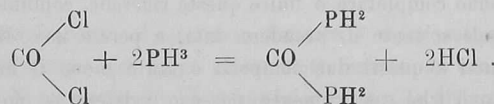
Ricristallizzato cinque volte dall'alcool etilico dà sempre con acido solforico concentrato una bella colorazione verde smeraldo (A) ed ho perciò subito immaginato che si riformasse l' α -metil- β -fenil-indone (B). Infatti se la soluzione solforica del prodotto ottenuto si getta sopra a piccoli pezzi di ghiaccio, la soluzione che è colorata in verde, passa al colore rosso e all'arancio e si riottiene l' α -metil- β -fenil-indone (B); quindi il composto è un dimetil-difenil-truxone :



Mi riservo di rivolgere le mie ricerche all'azione della luce solare e dei raggi ultravioletti sugli altri indoni ed anche su alcuni truxoni.

Chimica fisiologica. — *Della carbofosfide e della sua azione sul siero di sangue* ⁽¹⁾. Nota del prof. GEROLAMO CUNEO, presentata dal Socio PIETRO ALBERTONI ⁽²⁾.

L'ammoniaca, reagendo con l'ossicloruro di carbonio, produce, come è noto, l'urea. Pensando che l'idrogeno fosforato gassoso, quantunque, specialmente nella basicità, abbia proprietà notevolmente differenti da quelle dell'ammoniaca, avrebbe tuttavia potuto comportarsi, nelle stesse condizioni, in un modo analogo, ho fatto reagire l'ossicloruro di carbonio con l'idrogeno fosforato gassoso ed ottenni una sostanza che chiamerò *carbofosfide*, sia perchè mostra le reazioni di un'urea fosforata, sia perchè la sua formazione si può interpretare secondo la reazione seguente:



La reazione avviene molto lentamente e solo in determinate condizioni.

⁽¹⁾ Lavoro eseguito nel Laboratorio di Chimica generale della R. Università di Genova, diretto dal prof. Pellizzari.

⁽²⁾ Pervenuta all'Accademia il 13 giugno 1923.

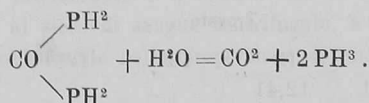
A. Besson (1) non ottenne alcun risultato, sia facendo arrivare l'idrogeno fosforato gassoso e secco nell'ossicloruro di carbonio liquido, sia dirigendo l'idrogeno fosforato gassoso contenente vapori di fosgene, attraverso un tubo, portato a 200° con bagno di olio. Io aveva studiata la reazione tra l'idrogeno fosforato gassoso ed il fosgene, molto tempo prima che fossero resi noti questi infruttuosi tentativi ed ho ottenuti risultati positivi, seguendo un procedimento differente.

Infatti, benchè i particolari della reazione vengano ora soltanto pubblicati insieme alle altre ricerche, alle quali successivamente essa ha dato luogo, tuttavia, fin dall'aprile del 1896. in una seduta del Congresso medico regionale ligure, tenuto in quell'epoca a S. Remo, il prof. Devoto ha presentato un riassunto dei risultati che egli ottenne nella clinica medica del prof. Maragliano, sperimentando sugli ammalati la carbofosfide che io avevo, fin da allora, preparato e studiato nel laboratorio di Chimica generale della R. Università di Genova: riassunto che fu pubblicato nel Bollettino della R. Accademia medica di Genova, anno XI, n. VI e VII, pag. 270 e nella Gazz. degli Ospedali e delle Cliniche anno XVII, n. 50, 25 aprile 1896, p. 525.

Ho preparato l'idrogeno fosforato gassoso con potassa e fosforo in soluzione alcoolica, ed il gas, convenientemente purificato con cloruro di calcio ed essenza di trementina, l'ho fatto gorgogliare nell'ossicloruro di carbonio, disciolto nel toluene al 20 % e preparato col metodo del prof. Paternò (2). Dopo circa 1/4 d'ora, il toluene comincia ad intorbidarsi ed a poco a poco va lentamente depositando un precipitato, subito giallo chiaro e poi aranciato, che aumenta gradatamente finchè esiste ossicloruro di carbonio, mentre dal tubo di efflusso si sviluppano abbondanti fumi di acido cloridrico. La reazione avviene alla temperatura ordinaria con molta lentezza. Quando tutto o quasi tutto il fosgene venne consumato, si filtra a pompa, ed il precipitato giallo di carbofosfide, rimasto sul filtro, si lava prima coll'alcool per portar via il toluene e poi ripetutamente con acqua sino a reazione neutra, ed in ultimo di nuovo con alcool, conservandolo nell'essiccatore.

La carbofosfide, così ottenuta, è una polvere di color giallo chiaro, che non ha punto di fusione determinato e che si decompone oltre 250°.

È insolubile nei comuni solventi e, all'aria umida, si ossida lentamente, sviluppando anidride carbonica, idrogeno fosforato gassoso e separando prodotti ossigenati del fosforo, mentre nell'essiccatore o nel vuoto si mantiene inalterata. Colla potassa, anche diluita, si idrolizza decomponendosi nettamente in idrogeno fosforato gassoso ed in anidride carbonica



(1) Comptes Rendus, anno 1896, pag. 140.

(2) Gazzetta chimica italiana, anno 1878, pag. 233.

Adoperando una soluzione filtrata e limpida di idrato potassico contenente anche idrato baritico e quindi priva di qualunque traccia di carbonati, l'anidride carbonica prodottasi precipita allo stato di carbonato baritico e può essere così esattamente dosata. Il fosforo si elimina, in questo caso, completamente sotto forma di idrogeno fosforato gassoso, ed ho accertato questo fatto ricercando, con risultato negativo, il fosforo tanto nel precipitato rimasto sul filtro, quanto nel liquido filtrato.

Le determinazioni del carbonio ed idrogeno col solito metodo della combustione, anche adoperando cromato di piombo, si effettuano con estrema difficoltà a causa della elevata quantità di fosforo che contiene la sostanza; perciò si ottengono valori un po' più bassi e neppure concordanti fra di loro.

Provai invece a determinare il carbonio, ossidando la sostanza per mezzo dell'acido cromatico, seguendo il metodo usato per gli acciai (1), ed ebbi allora migliore risultato: gr. 0,3037 di sostanza, decomposti con la miscela di acido solforico e di acido cromatico, hanno dato gr. 0,1245 di CO² e su 100 parti:

Trovato	Calcolato per CO $\begin{matrix} \text{PH}^2 \\ \text{PH}^2 \end{matrix}$
C = 11,18	12,76

Ho pensato di superare queste difficoltà che presenta la determinazione del carbonio, pesandolo allo stato di carbonato di bario dopo il trattamento della sostanza, che ho sopra descritto, con la miscela di idrato sodico e baritico ed ho ottenuti risultati esatti:

I°) gr. 0,264 di sostanza, trattata a caldo con una soluzione filtrata e limpida, di idrato potassico contenente idrato baritico, vengono decomposti, sviluppando idrogeno fosforato gassoso e anidride carbonica, la quale precipitò gr. 0,5482 di CO²Ba;

II°) gr. 0,1652 di carbofosfide, sottoposti allo stesso trattamento, hanno dato gr. 0,3366 di CO²Ba;

III°) gr. 0,1815 di carbofosfide, trattati per molte ore con acido nitrico fumante e bollente e quindi, dopo aggiunta di ammoniaca sino a reazione alcalina, con la miscela magnesiacca, hanno dato gr. 0,4305 di pirofosfato di magnesio corrispondenti a gr. 0,1202 di fosforo:

IV°) gr. 0,1456 di carbofosfide, ossidati con la miscela di carbonato sodico e nitro, hanno dato, col metodo volumetrico dell'acetato di uranio, gr. 0,096056 di fosforo;
e su 100 parti:

	Trovato				Calcolato per CO $\begin{matrix} \text{PH}^2 \\ \text{PH}^2 \end{matrix}$
	I°	II°	III°	IV°	
C =	12,61	12,41			12,76
P =			66,22	65,97	65,95

(1) Fresenius, Anal. quantit., pag. 933.

Questa decomposizione della carbofosfide per mezzo della miscela di idrato potassico e baritico, mentre porta alla determinazione quantitativa del carbonio, dà pure una prova della costituzione chimica della sostanza; giacchè, se i suoi prodotti di decomposizione con la potassa sono anidride carbonica e idrogeno fosforato gassoso, essa non può avere che la formola di costituzione soprariferita. Le proprietà che presenta la sostanza (insolubilità, comportamento al calore), potrebbero far supporre che essa non abbia una formola semplice, ma che sia un polimero. Disgraziatamente, non essendo solubile, non mi fu possibile determinarne il peso molecolare. Si poteva raggiungere questo scopo preparandone dei derivati alchilici: ho quindi fatto reagire l'ossicloruro di carbonio con la etilfosfina, preparata col metodo di Hoffmann⁽¹⁾, ed ottenni una sostanza cristallizzata, la quale però si decompone lentamente, man mano che si va formando.

In alcune altre preparazioni, la carbofosfide, non mi risultò così pura; allora, dopo il trattamento con la potassa, trovai che nel liquido si era fissato un po' di fosforo e quindi le analisi hanno dato un po' più di fosforo e un po' meno di carbonio. Immaginando che ciò potesse dipendere dall'azione esercitata dall'acido cloridrico formatosi, sull'idrogeno fosforato gassoso⁽²⁾, per cui siasi formato idrogeno fosforato solido, ho fatto una prova in bianco, dalla quale risultò che i due gas secchi, dopo aver gorgogliato per quattro ore nel toluene, non formarono, in quelle condizioni, traccia di sostanza solida. Ma siccome la reazione avviene lentamente e la carbofosfide, per il lungo contatto con l'acido cloridrico, avrebbe potuto alterarsi, ho ripetuta la reazione, aggiungendo al toluene del carbonato di zinco solido, allo scopo di neutralizzare l'acido cloridrico, ed in questo caso ottenni risultati migliori. Ho anche analizzata la sostanza che si formò in circa 24 ore, in liquido che conteneva ancora fosgene, ed ottenni dei risultati corrispondenti al calcolato. Non ho, per ora, altri dati per potere stabilire le condizioni esatte onde ottenere costantemente pura la carbofosfide; ritengo però che la principale impurezza possa essere data da idrogeno fosforato solido, il quale si forma per il lungo contatto dell'acido cloridrico, sia con la fosfurea, sia coll'idrogeno fosforato gassoso.

Ogni tentativo di purificazione fu senza risultato, trattandosi di sostanza insolubile in tutti i solventi.

Azione della carbofosfide sul siero di sangue.

Un fatto assai interessante è il comportamento della carbofosfide col siero di sangue. Se al siero di sangue centrifugato, e ripetutamente filtrato, si aggiunge della carbofosfide nella proporzione di circa gr. 0,4 % c. c. di

(1) Bericht., anno 1871.

(2) De Wilde nel Dictionnaire di Wurtz: 2^o supplemento, pag. 1256.

siero, e se si lascia nel termostato alla temperatura costante di 38°-40°, mentre si nota la comparsa evidente di una reazione che va gradatamente aumentando, non si ha alcun accenno di decomposizione del siero, anche nei casi in cui il riscaldamento sia stato protratto per oltre un mese. Il liquido, infatti, dopo due giorni di riscaldamento comincia ad intorbidarsi ed a presentare una consistenza quasi pastosa, mentre, mescolati alla carbofosfide, si osservano dei fiocchi bianchicci somiglianti a coaguli bianchi ed opachi; nello stesso tempo che questi coaguli vanno aumentando, la reazione alcalina del siero va diminuendo sino a scomparire, finchè diventa neutra e, talora, leggermente acida. Dopo 10-12 giorni di riscaldamento, la formazione di questo deposito di fosfoalbumina è abbondante e quando tutta la sostanza albuminoide del siero è precipitata sotto questa forma insolubile, si filtra e la miscela di fosfoalbumina e di carbofosfide, rimasta sul filtro, si tratta, a freddo, con acqua alcalinizzata con poche gocce di soluzione di idrato potassico; la fosfoalbumina si scioglie quasi immediatamente, mentre la carbofosfide resta indisciolta. Allora si filtra di nuovo e ripetutamente la soluzione, finchè resti allontanata ogni traccia di carbofosfide e il liquido filtrato, perfettamente limpido, si acidifica con acido acetico diluito: precipita la fosfoalbumina in grossi grumi bianchi che furono raccolti e lavati sul filtro di carta ordinaria, col quale la filtrazione avviene facilmente e rapidamente, si sciogliono di nuovo in soluzione diluitissima di idrato potassico, si riprecipitano con acido acetico, si lavano sul filtro prima con acqua sino a reazione neutra, quindi con una miscela di alcool ed etere, la quale estrae un po' di sostanza grassa giallognola che saponifica con la potassa, e infine si seccano all'aria, nell'essiccatore e nel vuoto⁽¹⁾.

L'albuminoide, così ottenuto, contiene fosforo in combinazione organica: è leggermente solubile in acqua: quando è umido è perfettamente bianco ed arrossa la carta azzurra di tornasole: quando è secco diventa leggermente giallo-grigio. Solubilissimo negli idrati e nei carbonati alcalini molto diluiti, riprecipita dalle loro soluzioni per l'aggiunta di acido acetico o di acidi minerali ed è insolubile in eccesso di acido; è pure solubilissimo in soluzioni di fosfato bisodico e di acetato sodico. Ha quindi carattere nettamente acido; in soluzione leggermente alcalina si conserva per molti mesi inalterato ed ha un odore caratteristico che ricorda quello dell'ozono; sciolto in soluzione di carbonato sodico all'1 % e iniettato sotto la pelle, nelle vene o nel peritoneo dei cani, ha prodotto costantemente un aumento di temperatura.

(¹) Se la carbofosfide non è pura, si ottiene invece un albuminoide di aspetto gelatinoso, che, alla seconda precipitazione con acido acetico, non contiene più fosforo e che è facilmente digerito dal succo gastrico. Questo differente risultato è, molto probabilmente, dovuto alla presenza nella carbofosfide di idrogeno fosforato solido, il quale, come si vedrà in appresso, nel trattamento col siero, presenta questo stesso comportamento.

Gr. 0.5 di fosfoalbumina, secca, furono trattati con 50 cc. di succo gastrico e tenuti nel termostato a 38°-40°. Anche rinnovando il succo gastrico, non si ebbe la digestione completa che dopo 64 ore e mezza di riscaldamento, mentre l'albumina del siero, coagulata e trattata con lo stesso succo gastrico, fu completamente digerita in 3 ore.

I°) Gr. 0,1382 di sostanza, hanno fornito cc. 17,1 di azoto a 22° e a 760 mm. corrispondenti a gr. 0,019778 di azoto;

II°) gr. 0,1798 di sostanza, calcinati con carbonato sodico e nitro, nella determinazione volumetrica dell'acido fosforico con l'acetato di uranio, dettero gr. 0,0054577 di fosforo;

III°) gr. 0,1822 di sostanza, calcinati con carbonato sodico e nitro, nel dosamento dell'acido fosforico con la miscela magnesiacca, hanno dato gr. 0,019 di pirofosfato, corrispondenti a gr. 0,005306 di fosforo; e su 100 parti:

	I°	II°	III°
N=	14,31		
P=		3,03	2,91

Queste proprietà non sono più quelle degli albuminoidi del siero: il carattere nettamente acido, il contenuto in fosforo e le singolari proprietà di resistere all'azione del succo gastrico ed ai processi della putrefazione, come pure l'ipertermia che producono le iniezioni endovenose, sottocutanee ed endoperitoneali, sono le proprietà caratteristiche delle sostanze nucleiniche. Senza dubbio gli albuminoidi del siero hanno subita una profonda trasformazione nella loro intima struttura, la quale è, molto probabilmente, dovuta ad un processo di ossidazione e che ha dato origine ad un nuovo edificio molecolare, il quale potrebbe rappresentare il passaggio della sieroalbumina in nucleina. Una tale trasformazione avviene certamente nell'organismo in seguito ad azioni enzimatiche e di ciò si ha una prova evidente nella formazione dei globuli: essa però non fu mai ottenuta *in vitro* e noi ignoriamo completamente la natura del complicato ed elevato lavoro di sintesi degli esseri viventi, da cui si originano i nucleoproteidi che costituiscono l'organo essenziale della vita cellulare, il nucleo. Affermare, anche con ogni riserva, che il risultato ottenuto da questa reazione risolve od illumina un problema biologico così oscuro e che ha un significato così importante, lascia, per ora, incerti e titubanti. Io quindi mi propongo, prima di ogni altra cosa, di continuare lo studio di cotesta reazione e di tentare di spiegare, nei suoi particolari, il modo di formazione di questa fosfoalbumina, sia ricercando fra i prodotti della sua decomposizione la basi xantiniche o nucleiniche che sono caratteristiche delle vere nucleine, sia trattando il siero sanguigno con altre sostanze, le quali abbiano proprietà intrinseche così ben definite e tali che non lascino dubbio alcuno sull'interpretazione, che deve darsi all'origine ed alla natura della reazione.

Intanto, questo singolare comportamento della carbofosfide col siero di sangue, permetteva di supporre che questa urea fosforata potesse presentare qualche azione terapeutica: ne ho perciò affidato lo studio all'Istituto di Clinica medica della R. Università diretto dal prof. Maragliano e dei risultati, ottenuti, come già dissi, fin dall'anno 1896, mi fu, gentilmente, trasmessa una relazione che trascrivo testualmente:

« Istituto di Clinica medica della R. Università, Genova.

« Durante gli anni scolastici 1894-95 e 1895-96, è stata adoperata « nella mia Clinica una sostanza fosforata, preparata dal dott. Cuneo, assistente alla Scuola di chimica della R. Università di Genova. L'uso della « sostanza è stato larghissimo, essendo necessario stabilire anzitutto:

« I°) il dosaggio del rimedio;

« II°) l'assorbimento di esso;

« ad I°) le nostre osservazioni ci hanno dimostrato che si può somministrare, sotto la nuova combinazione, dosi venti volte superiori a quelle « che si somministrano usando il fosforo di zinco. Somministrazioni protratte « anche per mesi tre non hanno prodotto fenomeno alcuno di intossicazione « fosforica;

« ad II°) il rimedio entra in combinazione nello stomaco e nell'intestino « colla sostanze albuminoidi, dando origine a delle sostanze che si « possono paragonare alle nucleo-albumine, assume poi altre combinazioni « in grazia delle quali supera la mucosa gastrica.

« Effetti curativi:

« 1°) aumenta l'appetito in molti individui;

« 2°) esercita un'azione coibente sulle putrefazioni in genere e particolarmente sulle gastro-intestinali;

« 3°) diminuisce la frequenza degli accessi epilettici in non pochi « individui affetti da questa infermità;

« 4°) torna vantaggioso in tutti quelli stati in cui è indicata la somministrazione del fosforo.

« Genova, 18 febbraio 1896.

« Il Direttore dell'Istituto:

« fir.to prof. E. MARAGLIANO ».

Malgrado questi incoraggianti risultati, non fu possibile introdurre la sostanza nella pratica medica, perchè la sua formazione avviene con eccessiva lentezza e con troppo scarso rendimento e perchè, essendo insolubile, non si può ottenere in quello stato di costante purezza che è indispensabile per gli usi medici.

Oltre la carbofosfide $\text{CO} \begin{matrix} \text{PH}^2 \\ \text{PH}^2 \end{matrix}$, ho tentato pure di ottenere la tiocarbofosfide, $\text{CS} \begin{matrix} \text{PH}^2 \\ \text{PH}^2 \end{matrix}$, e la tiocianfosfide, $\text{CN} \cdot \text{PH}^2$, ossia i prodotti corrispondenti della solfurea o tiocarbamide, $\text{CS} \begin{matrix} \text{NH}^2 \\ \text{NH}^2 \end{matrix}$ e della cianamide, $\text{CN} \cdot \text{NH}^2$, nei quali l'azoto aminico fosse sostituito dal fosforo. Ho fatto perciò reagire l'idrogeno fosforato gassoso sul tiofosgene e sull'ioduro di cianogeno ed ho ottenuto due sostanze cristalline, intorno alle quali mi riservo di fare, in seguito, una pubblicazione particolareggiata.

Mineralogia. — *Di una interessante scoria fayalitica cristallizzata* (¹). Nota di GIUSEPPINA BELLINZONA, presentata dal Corrispondente L. BRUGNATELLI (²).

La scoria, che forma argomento di questa Nota, venne donata a questo Istituto di Mineralogia da uno studente, il quale asserì di averla raccolta in val Trompia. In seguito ad alcune determinazioni preliminari essa fu classificata, benchè dubitativamente, come fayalite. Tempo fa, il prof. BrugnateLLi mi propose di studiare in particolar modo la scoria stessa, onde confermare o meno la primitiva determinazione. I risultati delle mie ricerche mi sembrano non privi di qualche interesse, perciò ritengo opportuno riassumerli in questa Nota.

La scoria si presenta come una massa di color bruno alla superficie, con lucentezza tendente alla sub-metallica e mostra, qua e là, fenomeni di iridescenza. Sulle fratture fresche, invece, ha colore giallo bruno olivastro e marcata lucentezza grassa. La struttura è distintamente lamellare e le lamelle presentano evidenti piani di sfaldatura. La massa è in parte bollosa ma presenta, anche, delle cavità irregolari tappezzate da numerosi cristalli, con facce generalmente incavate a tramoggia ma con spigoli netti. Questi cristalli sono d'ordinario riuniti, in gran numero, in associazioni perfettamente parallele. Hanno abito rombico e, a parte l'incavatura delle facce, rassomigliano perfettamente alla fig. 20, pag. 26 del vol. II del trattato dell'Hintze, figura che appunto rappresenta i cristalli di fayalite di una scoria. Ammesso

(¹) Lavoro eseguito nell'Istituto di Mineralogia della R. Università di Pavia, diretto dal prof. L. BrugnateLLi.

(²) Pervenuta all'Accademia il 14 settembre 1923.