

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA NAZIONALE
DEI LINCEI

ANNO CCCXX

1923

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME XXXII.

2° SEMESTRE.

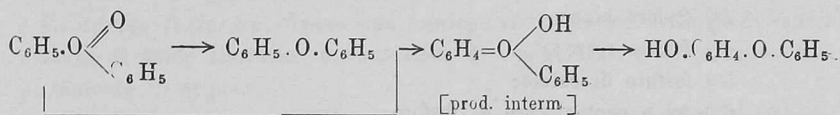


ROMA

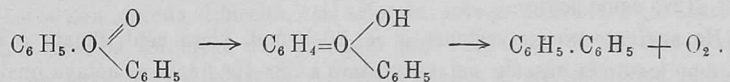
TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
PROPRIETÀ DEL DOTT. PIO BEFANI

1923

Ora, tanto l'ossido di fenile quanto l'etere p-ossifenilico, trovano facile spiegazione come prodotto di decomposizione l'uno, di trasposizione intramolecolare l'altro, del perossido di fenile:



e non è improbabile che anche da esso provenga buona parte del difenile, se si tiene conto specialmente del fatto che, a reazione appena ultimata fra $\text{C}_6\text{H}_5 \text{Mg Br}$ e perossido d'idrogeno, viene, come si è già detto, acidulato leggermente con acido solforico:



Chimica fisiologica. — *Ancora sulla natura della reazione tra la carbofosfide ed il siero di sangue* ⁽¹⁾. Nota del prof. GEROLAMO CUNEO, presentata dal Socio P. ALBERTONI ⁽²⁾.

Ho pure sottoposto il siero di sangue al trattamento con diverse altre sostanze, sia contenenti fosforo, sia prive di fosforo, ed ho ottenuto risultati differenti, i quali mi sembra che permettano d'interpretare e di spiegare la natura della reazione che dà luogo alla denaturazione della sieralbumina ed alla sua trasformazione in sostanze nucleiniche.

Divido le esperienze in due gruppi. Comanderò nel 1° gruppo quelle sostanze che non hanno denaturato la molecola della sieralbumina perchè essa ha conservato inalterate le sue proprietà caratteristiche di essere priva di fosforo, di non impedire i processi di putrefazione e di essere normalmente digerita dal succo gastrico. Questi risultati, benchè negativi, non sono privi di importanza, perchè servono a dimostrare che la trasformazione molecolare della sieralbumina non avviene, quando certe determinate condizioni di reazione non si sono verificate.

Nel 2° gruppo, comanderò le sostanze che hanno dato luogo a questa trasformazione anche nel caso in cui esse non contenevano fosforo.

⁽¹⁾ Lavoro eseguito nel Laboratorio di Farmacologia sperimentale della R. Università di Genova, diretto dal prof. Benedicenti.

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

1° Gruppo: ho sperimentato le seguenti sostanze:

- 1°) idrogeno fosforato solido;
- 2°) ossido fosforoso;
- 3°) fosforo bianco;
- 4°) fosforo rosso;
- 5°) fosfuro di calcio;
- 6°) tri e pentacloruro di fosforo;
- 7°) tribromuro di fosforo;
- 8°) anidride fosforica;
- 9°) acido metafosforico;
- 10°) ioduro ferroso;
- 11°) cloruro di solforile;
- 12°) acido iodico.

Ho aggiunto queste sostanze a cc. 80-100 di siero centrifugato e limpido, e ho tenuto la miscela nel termostato a 38°-40° finchè si notava qualche indizio di reazione.

L'*idrogeno fosforato solido* fu preparato decomponendo con acido cloridrico concentrato il fosfuro di calcio.

Dopo parecchie ore di riscaldamento, il siero intorbida e mentre la reazione diventa neutra, precipita una massa bianca di sostanza albuminoide che filtra, attraverso alla carta, con moltissima difficoltà e che presenta i caratteri delle acidalbumine: essa infatti si scioglie facilmente in soluzioni diluite di idrato potassico, dalle quali riprecipita per aggiunta di un acido, il precipitato si scioglie in eccesso di acido acetico, non si scioglie invece in eccesso di acido cloridrico: non contiene fosforo: è completamente digerito dal succo gastrico in tre ore. In qualche trattamento della carbofosfide col siero ho ottenuto lo stesso risultato, perchè, molto probabilmente, nella preparazione della carbofosfide, si formò dell'idrogeno fosforato solido il quale, reagendo più rapidamente della carbofosfide, precipitò l'acidalbumina prima che si sviluppasse l'azione lenta della carbofosfide sulla sieralbumina.

L'*ossido fosforoso*, P^2O , fu preparato scaldando a b. m. verso 100°, con refrigerante ascendente, una soluzione di acido fosforoso sulla quale galleggiava un eccesso di tricloruro di fosforo: dopo quattro giorni il siero è leggermente torbido, ha reazione neutra e va a poco a poco in putrefazione.

Con *fosforo bianco* il siero presenta, dopo due giorni di riscaldamento, reazione neutra, deposita qualche piccolo grumo nuotante nel liquido e, dopo, otto giorni, è decomposto con sviluppo di ammoniaca.

Con *fosforo rosso* si ha reazione molto acida e nessun. precipitazione di sostanza anche dopo dieci giorni di riscaldamento.

Il *fosfuro di calcio* introdotto, a piccole porzioni, nel siero, sviluppa subito bollicine di PH^3 e un pò di idrogeno fosforato liquido infiammabile: dopo tre giorni si è deposto un albuminoide che presenta le stesse proprietà

dell'acidalbumina ottenuta con l'idrogeno fosforato solido e che si decompone poco a poco con sviluppo di ammoniaca.

Il *tri e pentacloruro di fosforo*, come pure il *tribromuro di fosforo* e l'*anidride fosforica*, danno una reazione vivissima con sviluppo di vapori bianchi di acido cloridrico e formazione di una gelatina che si scioglie completamente in acqua.

Anche l'*acido metafosforico* forma col siero un precipitato gelatinoso che si scioglie completamente in acqua e che, lavato, non contiene fosforo.

L'*ioduro ferroso*, Fe I^2 , fu preparato aggiungendo quantità equimolecolari di iodio a limatura di ferro in leggero eccesso e sospesa in acqua. Nel trattamento col siero la reazione diventa acida e, dopo tre giorni, si è formato un precipitato abbondante che, lasciato sul filtro, passa attraverso la carta con grande difficoltà, si scioglie invece facilmente in carbonato sodico e dalla soluzione non precipita per l'aggiunta di solo acido acetico ma con ferrocianuro potassico; si tratta dunque di sieroalbumina inalterata.

Il *cloruro di solforile*, sviluppa fumi bianchi e reagisce vivamente e tumultuosamente depositando un abbondante coagulo con innalzamento di temperatura. Lasciato sul filtro, il coagulo si scioglie in acqua, riprecipita con acido acetico ed è completamente digerito in un'ora dal succo gastrico.

L'*acido iodico*, in soluzione al 10% dà subito intorbidamento ed il giorno dopo una massa gelatinosa solubile in acqua.

In tutti questi trattamenti nulla è accaduto che possa essere paragonato alla reazione che fu già descritta tra la carbofosfide ed il siero di sangue. Forse queste sostanze reagiscono con l'acqua vivamente e rapidamente dando subito luogo alla formazione di acidi, i quali trasformano la sieroalbumina in acidalbumina, e perciò non può avvenire quel lento e graduale processo di trasformazione nella struttura molecolare che avviene invece con la carbofosfide.

Giudicando, pertanto, che in luogo di sostanze con reazione viva e rapida, si dovessero impiegare sostanze ad azione lenta, ho fatto reagire, col siero, altre sostanze, con le quali ho ottenuto risultati completamente differenti; esse sono il *bioduro di fosforo*, la *monoetilfosfina* e l'*ipoclorito sodico* versato nel siero a gocce e in soluzione diluita.

Ho preparato il *bioduro di fosforo* PI^2 , sciogliendo gr. 3.1 di fosforo in quantità appena sufficiente di solfuro di carbonio e vi aggiunti a piccolissime porzioni gr. 25.4 di jodio metallico. La soluzione, lasciata a sè, deposita, dopo un pò di tempo, cristalli rossi fusibili a 122° . Contrariamente a quello che è succeduto con gli altri derivati alogenati del fosforo, di cui ho precedentemente riferito, questi cristalli di bioduro di fosforo, trattati con acqua, non si decompongono istantaneamente ma molto lentamente ed in corrispondenza a questo comportamento differente con l'acqua, hanno dato un risultato, pure differente, nel trattamento col siero.

Quando si aggiungono al siero i cristalli rossi di bijoduro di fosforo, si formano alla superficie di contatto dei fiocchi bianchi: il bijoduro va lentamente scomparendo e la reazione diventa acida. Dopo due giorni di riscaldamento, si ha una massa bianca, somigliante a coagulo e priva di sostanza, rossa la quale filtra facilmente e rapidamente con filtro di carta. Il filtrato contiene una grande quantità di jodo e di fosforo allo stato di fosfato, perchè dà precipitato con la miscela magnesiaca. È dunque avvenuta una ossidazione la quale se ha ossidato il fosforo, può aver esercitato la stessa azione anche sulla sostanza proteica.

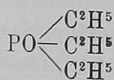
Nel filtrato sono però presenti globuline perchè col solfato di magnesio si ha un abbondante precipitato: è forse quindi la sola sieroalbumina che ha preso parte alla reazione.

Ciò che resta sul filtro è una massa, nè gommosa, nè gelatinosa, ma di aspetto cristalloide, di colore giallognolo che fu lavata facilmente sino a reazione neutra, quindi fu disciolta in soluzione diluitissima di idrato potassico e filtrata di nuovo per separare una piccola quantità di polvere giallorossiccia, che non è di bijoduro di fosforo perchè non si decompone con acqua. Il filtrato ha colore aranciato chiaro e, trattato con acido acetico, dà un abbondante precipitato a grumi che cede ancora all'acqua di lavaggio jodio e fosforo e che, lavato completamente anche con alcool ed etere, è bianco, opaco, polverulento, ha reazione acida e resiste all'azione del succo gastrico, perchè solo dopo tre giorni è completamente digerito, mentre l'albumina d'uovo coagulata è digerita dallo stesso succo gastrico in due ore.

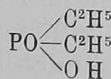
Non sempre si ottiene una reazione così netta: talora, variando le condizioni della reazione, si forma joduro di fosfonio il quale, reagendo rapidamente con l'acqua, dà luogo alla formazione di acidalbumina ed allora non si trovano fosfati nel liquido filtrato e l'albuminoide è digerito dal succo gastrico.

È dunque solo l'azione lenta del bijoduro di fosforo che, producendo fosfati, sviluppa probabilmente un'azione ossidante per la quale la sieroalbumina viene trasformata in un albuminoide che non è digerito dal succo gastrico.

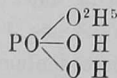
Ho ripetuto questo stesso trattamento con la *monoetilfosfina*. È noto che le fosfine danno luogo a processi di ossidazione: le fosfine terziarie fissano un atomo di ossigeno per dare un ossido, quelle secondarie ne fissano due per dare acidi monobasici e quelle primarie ne fissano tre per dare acidi bibasici, ossia



Ossido di trietilfosfina



Acido dietilfosfinico



Acido monoetilfosfinico

i quali si possono considerare come derivati dell'acido ortofosforico.

Ho preparato la monoetilfosfina, $\text{PH}^2 \cdot \text{C}^2\text{H}^5$, riscaldando a 150° per 6-8 ore un miscuglio di 4 parti di ioduro di fosfonio, di 4 parti di ioduro di etile e di una parte di ossido di zinco: per distillazione si separa la monoetilfosfina che bolle a 25° .

Versata a gocce nel siero si comporta come il b ioduro di fosforo: la reazione diventa acida, si formano fiocchi bianchi che dopo vari giorni di riscaldamento si condensano in una massa bianca la quale fu trattata come sopra. Il liquido filtrato contiene fosfati: l'albuminoide rimasto sul filtro, purificato con varie precipitazioni, non presenta più le proprietà della sieroalbumina, ma ha carattere nettamente acido e non è digerito dal succo gastrico come succede con quello che si ottiene dall'azione della carbofosfide. Con ogni probabilità, la reazione tra la carbofosfide e il siero di sangue è perfettamente analoga alla ossidazione che subiscono le fosfine dando luogo ai derivati dell'acido ortofosforico che ho sopra riferito: in entrambi i casi si tratta del gruppo PH^2 il quale, in presenza di sostanze autossidabili, produce i noti fenomeni di autossidazione.

Accertato il fatto che la sieroalbumina, in seguito a questi processi di autossidazione, veniva denaturata, non ho creduto opportuno di approfondire lo studio di queste reazioni che conducono alla formazione di albuminoidi fosforati.

Ho invece considerato la reazione da un punto di vista generale, trascurando l'entrata del fosforo nella molecola proteica e rivolgendo lo studio esclusivamente alla trasformazione che porta nella molecola della sieroalbumina un'analoga azione ossidante senza che siano presenti o ferro, o fosforo: perchè lo svolgimento di tutte queste reazioni di natura ossidante, dalle quali si origina un nuovo albuminoide che non ha più le proprietà della sieroalbumina, poteva far pensare che quelle peculiari proprietà dei nucleoproteidi di essere vettori di ossigeno, e che furono, sino ad ora, esclusivamente attribuite alla presenza del ferro o del fosforo, dovessero invece anche attribuirsi alla nuova struttura molecolare che ha prodotto, l'azione ossidante, nella molecola proteica.

Seguendo questo concetto ho fatto reagire lentamente sul siero di sangue una soluzione diluita di ipoclorito sodico, il quale, evidentemente, non può esercitare altra azione che non sia quella ossidante. La reazione è complessa: ma il prodotto principale che si ottiene, pur essendo totalmente privo di ferro e di fosforo, presenta la proprietà chimiche e biologiche dell'acido nucleinico. Mentre mi riservo di esporre in un'altra pubblicazione i dettagli di questa preparazione, parmi intanto si possa ritenere che il modo di formazione della fosfoalbumina, che si ottiene dall'azione della carbofosfide sul siero di sangue, sia dovuto ad un fenomeno di autossidazione.