

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCXCII

1895

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME IV.

1° SEMESTRE



ROMA

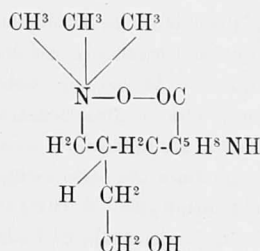
TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1895

ad un metile della catena grassa, serve altresì a chiarire la costituzione della catena isoamilica. La dimostrazione di una catena derivante dal dime-tiletilmetano saldata ad un gruppo piperidinico chiarisce completamente la reazione che la crisantemina subisce per l'azione dell'idrato potassico da me descritta nella Memoria citata, per cui si ottiene trimetilammina, acido piperidincarbonico o l'acido γ -ossibutirico di Saytzeff e Frhüling.

« La reazione quindi sopradescritta non solo conferma, ma avvalorava sempre più la formola che io ho già assegnata alla crisantemina. Risultandomi però da ripetute esperienze che la crisantemina è completamente inattiva alla luce polarizzata, io preferisco dare ad essa la formola seguente:



la quale, mentre spiega ugualmente bene tutte le reazioni della crisantemina, nello stesso tempo chiarisce ancora meglio il comportamento fisico dell'alcaloide stesso.

« Io sto continuando lo studio di questo alcaloide, e le ricerche soprattutto su questo nuovo acido ottenuto metilpiperidincarbonico, arrecheranno certamente nuova luce alla costituzione della crisantemina ».

Chimica. — *Sopra gli Alcaloidi della Cannabis indica e della Cannabis sativa.* Nota del prof. F. MARINO-ZUCO e del dott. G. VIGNOLO, presentata dal Socio CANNIZZARO.

« La canapa comune o *Cannabis sativa*, pianta della famiglia delle urticacee (secondo altri delle cannabacee) rappresenta una specie volgarmente conosciuta per essere estesamente coltivata in Europa sia per le fibre tessili che per i semi oleosi. Nella Persia ed in molte altre regioni dell'Asia cresce spontaneamente, e si coltiva come droga, una pianta assai affine alla precedente chiamata canapa indiana o *Cannabis indica*. Per varie ragioni queste due piante vennero considerate da alcuni come specie distinte ⁽¹⁾. L'altezza

⁽¹⁾ Journal de Pharmacie et de Chimie. Suppl. 1, 15 October 1891. — F. A. Flückiger et D. Hanbury, *Histoire des Drogues*. Paris 1878.

minore del fusto, il fogliame più denso, l'abbondante secrezione di resina non essendo però dei caratteri sufficienti a differenziare la *Cannabis indica* dalla *Cannabis sativa*, la maggior parte dei botanici ammette che queste due piante costituiscano solamente due varietà di una specie unica più o meno modificata dalla coltura e dal clima. Comunque sia è fuor di dubbio che un gran divario esiste nell'attività fisiologica.

* Quantunque qualche caso di avvelenamento sia stato attribuito ai semi della *Cannabis sativa*, per un supposto principio contenuto nel pericarpio dei semi (1), di questa specie non sono conosciute sostanze dotate di segnalata attività. La sola essenza, studiata dal prof. Valente (2), si ritiene possedga deboli proprietà narcotiche alle quali sono dovuti il delirio gaio e le vertigini cui vanno soggetti gli operai che raccolgono la canapa. Recentemente, quando già erano in corso queste ricerche, E. Schulze e S. Frankfurt (3) isolarono dai semi la trigonellina e la colina, basi entrambe quasi inattive. Tra le altre sostanze determinate in gran copia (4) nei semi sono poi da annoverarsi: olio grasso, amido, albuminoidi.

* La *Cannabis indica* giunta a completo sviluppo, cioè dopo la fioritura, possiede una grande efficacia fisiologica. A cagione delle specialissime proprietà inebbrianti e narcotiche, gli Orientali, ed i Maomettani in specie, fanno da remoti tempi gran consumo di canapa indiana e con essa compongono una quantità svariatissima di preparati chiamati senz'altro col nome di *haschisch*. In commercio si distinguono con differenti denominazioni varie qualità di droga (5). Essenzialmente però la canapa indiana è costituita dalle cime fiorite e fruttificate delle piante femminee, alle quali non sia stata tolta la resina. Sebbene gli effetti straordinari della canapa indiana siano conosciuti in Europa dal principio del secolo (6) e sieno stati continuamente utilizzati anche a scopo terapeutico, pure le conoscenze intorno ai principi attivi di questa pianta sono ancora assai limitate.

* I primi lavori sulla *Cannabis indica* si debbono ad O'Shaughnessy di Calcutta nel 1838 (7). I fratelli M. T. e H. Smith di Edimburgo, nel 1846 (8), isolarono una resina speciale dotata di attive proprietà. Personne, dopo di loro, determinò nell'olio essenziale due idrocarburi: il cannabene e l'idrocannabinene.

(1) Ch. Cornevin, *Des plantes vénéneuses et des empoisonnements qu'elles déterminent*. Paris 1887.

(2) L. Valente, *Sopra l'essenza di Cannabis sativa*. Gazzetta chimica italiana, vol. X, XI, 1880-1881.

(3) Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, 1894, 769.

(4) F. A. Flückiger, *Elementi di Farmacognosia*, pag. 40, Torino 1886.

(5) F. A. Flückiger e D. Hanbury, opera citata.

(6) F. A. Flückiger e D. Hanbury, opera citata.

(7) O'Shaughnessy, *On the preparation of the indian Hemp or Gunjalk*. Calcutta 1839, et Bengal Dispensatory. Calcutta 1842, 579, 604.

(8) Pharm. Journal, 1847, VI, 171.

nabene (1). Dalla resina preparata dai fratelli Smith, Bolas e Francis (2) ottennero per ossidazione una sostanza cristallizzata, l'ossicannabina. Collo stesso metodo non riuscì però al Flückiger di riaverla. Nel 1876 Presbrasczensky (3) in un saggio di canapa della China estrasse un alcaloide che identificò per nicotina. Un anno più tardi però il Dragendorff asserì che la droga studiata dal Presbrasczensky era mescolata a tabacco (4). L. Siebold e T. Bradbury (5) nel 1881 da dieci libbre di canapa indiana estrassero una piccolissima quantità di alcaloide volatile che chiamarono cannabinina, ed espressero la congettura che la pianta dovesse contenere diversi alcaloidi. Ricerche degne di nota sono quelle eseguite da Matthew-Hay (6) nel 1883. Questo autore, isolata dalla *Cannabis indica* una sostanza alcaloidea, (solubile nell'alcool e nell'acqua, difficilmente nell'etere e nel cloroformio), la trasforma poi in solfato, il quale è solubile solamente in parte nell'alcool. La frazione di solfato che si scioglie nell'alcool è ridotta quindi in cloridrato, e la soluzione alcalinizzata estratta con etere. Per evaporazione spontanea del solvente ricava così un alcaloide che iniettato sotto la cute si comporta analogamente alla stricnina. La soluzione acquosa di questo alcaloide precipita coi reattivi generali, non dà però la reazione caratteristica col bicromato e l'acido solforico. Matthew-Hay denominò questo alcaloide tetano-cannabina; ma non poté studiarne la composizione attesa la piccola quantità di droga estratta (1 kg.) e la insufficiente quantità di alcaloide ottenuta. La preparazione della cannabinina isolata da L. Siebold e T. Bradbury venne ripresa nel 1891 con un altro processo da Henry F. Smith (7); ma egli non indica che reazioni generali di un alcaloide azotato, il quale forma un solfato cristallizzabile dall'alcool. Quest'ultimo dato s'accorderebbe con alcuni fatti riferiti in precedenza dal Matthew-Hay. Secondo Jahus infine (8) la tetano-cannabina di Matthew-Hay non esisterebbe, e l'unico alcaloide della *Cannabis indica* sarebbe la colina, la quale, con notevolissime oscillazioni, è contenuta fino alla proporzione del 0,1 p. c. nei semi. Egli ammette che nessun altro alcaloide sia stato con sicurezza determinato nella *Cannabis indica*, e che nei precedenti lavori sia stata indicata quasi sempre della colina impura. Riguardo poi al tannato di cannabina preparato recentemente da

(1) Journal de Pharmacie et de Chimie, 1857, XXXI, 48; e Jahresbericht de Caustatt. 1857, I, 28.

(2) Chemical News 1871. XXIV, 77 e Flückiger. Hanbury. Opera citata, vol. II, 287.

(3) Pharmaceutische Zeitschrift für Russland, 1 Dic. 1876.

(4) È cosa nota che in Oriente la canapa indiana viene fumata sia sola, sia in unione al tabacco.

(5) Chemisches Centralblatt, 1883, pag. 667.

(6) Pharmac. Journal and Transactions, 1883, June; e Pharm. Centralb. 24, 408-9.

(7) Ap. Z. 6; 454-55 e Chemisches Centralblatt, 1891 = 702.

(8) Arch. Pharm. (3). 25, 479-83. — C. Centralblatt, 1887. — I. Guareschi, *Introduzione allo studio degli alcaloidi*, pag. 353. Torino 1892.

Merck ⁽¹⁾ ed alla cannabina pura di Bombelon ⁽²⁾ nulla si conosce che permetta di ritenere queste sostanze come definite e pure. Tutte le altre sostanze ricavate dalla *Cannabis indica* si riducono a preparati medicinali come il cannabinone, l'haschisch puro ⁽³⁾ il cannabindone di Kobert ⁽⁴⁾ ed altri ancora, oppure a principî secondarî in gran parte comuni alla generalità dei vegetali come: clorofilla, acido canapico cristallizzabile ⁽⁵⁾, olio di canapa.

« Lo studio iniziato da qualche tempo sopra le due varietà di *Cannabis* ha già condotto uno di noi ⁽⁶⁾ a riferire sopra l'essenza di *Cannabis indica*.

« Nella presente Nota sono esposti i risultati in ordine alla determinazione degli alcaloidi.

« Della *Cannabis indica* vennero studiate le cime fiorite e fruttificate di provenienza diversa. Della *Cannabis sativa* si studiarono separatamente i semi e le cime espressamente disseccate e raccolte nel Veneto. Queste cime si ebbero tagliandole dal fusto, prima della fruttificazione della pianta, per una lunghezza di circa 50 centimetri.

« Per l'estrazione degli alcaloidi, fatta particolare considerazione al rendimento, il quale in ogni caso è sempre piccolo, e tenuto conto del fatto che i solventi estraggono solo piccolissime quantità di sostanze basiche, dopo svariate prove, fu adottato il metodo seguente come più semplice e pratico.

« In un'ampia caldaia di rame stagnato si pongono a macerare le cime di canapa nell'acqua e dopo circa dodici ore, acidificata la massa con acido solforico, si sottopone a prolungata bollitura, agitando ad intervalli, finchè la droga sia ridotta in poltiglia omogenea. Si filtra il liquido per tela e si sprema al torchio il residuo. Si rinnova l'estrazione con acqua acidulata e quindi i liquidi filtrati riuniti si sottopongono ad una lenta evaporazione, decantando ad ogni occorrenza il liquido dal sedimento di sali inorganici che si vanno deponendo ⁽⁷⁾: si sospende lo svaporamento quando l'estratto

⁽¹⁾ Bernhard Fischer, *Die neueren Arzneimittel*. Berlin 1889.

⁽²⁾ Alcuni autori scrivono: Bourbelon.

⁽³⁾ B. Fischer, op. citata.

⁽⁴⁾ Journal de Pharmacie et de Chimie. Oct. 1894.

⁽⁵⁾ B. Fischer, op. cit.

⁽⁶⁾ G. Vignolo, *Sull'essenza di Cannabis indica*. Rendiconti della R. Accademia dei Lincei, Vol. III, 1894.

⁽⁷⁾ In tutte le prime operazioni eseguite i liquidi di estrazione venivano prima sottoposti all'azione dell'acetato basico di piombo. Siccome però in altre prove di saggio si poté accertare che anche senza l'uso di questo reattivo, il rendimento in cloridrato greggio era press'appoco costante per quantità e conservava gli stessi caratteri, così questo laborioso trattamento fu tralasciato per l'estrazione delle cime di *Cannabis indica* e della *Cannabis sativa*: queste ultime specialmente danno liquidi poveri di sostanze estrattive. Per l'estrazione invece dei semi di *Cannabis sativa*, attesa l'abbondanza di tali sostanze,

acquista una consistenza di denso sciroppo, e allora la massa viene ripresa con una quantità conveniente di acqua e decolorata con carbone animale.

« Il filtrato quasi incolore, dopo la neutralizzazione della maggior parte di acido libero mediante soda caustica, si tratta con soluzione di joduro di bismuto e potassio. Questo reattivo produce immediatamente un precipitato abbondante e fiocoso, che, agitato a lungo, assume forma cristallina e color rosso cupo. Dopo parecchie ore di riposo si filtra il precipitato alla pompa e si lava ripetutamente, quindi si sospende nell'acqua e si sottopone all'azione prolungata dell'acido solfidrico sino a completa decomposizione del sale. Eliminato il solfuro di bismuto, la soluzione contenente gli jodidati delle basi si tratta a freddo con idrato di piombo, ben lavato, fino a reazione leggermente alcalina. Il filtrato si ritratta a bagno maria con eccesso di cloruro di argento oppure con ossido di argento umido. Acidificata, quando occorra, con acido cloridrico, la soluzione si decolora con carbone animale e si porta a secco a bagno maria procurando di eliminare l'eccesso di acido cloridrico.

« Si ottiene così un residuo, che dopo disseccamento nel vuoto, si presenta sotto forma di una massa cristallina, deliquescentissima e leggermente brunastra. La purificazione di questo cloridrato greggio fu completata precipitando gli alcaloidi di esso allo stato di cloroaurato, decomponendo quindi il sale d'oro coll'idrogeno solforato e riottenendo in tal modo il cloridrato purissimo.

« Questo cloridrato sia che provenga dalla *Cannabis indica* sia dalla *Cannabis sativa*, quando è stato disseccato completamente nel vuoto è incolore, cristallino, deliquescentissimo e dà coi reattivi generali le seguenti reazioni:

« Una soluzione moderatamente diluita di cloridrato precipita con la soluzione di jodio jodurato e col reattivo di Mayer. Col reattivo di Dragendorff, le soluzioni anche diluitissime danno un abbondante precipitato fiocoso, giallo-rosso, che, per agitazione, diventa cristallino e rosso-cinabro. Nelle soluzioni concentrate il sublimato corrosivo produce un abbondante precipitato bianco-cristallino solubile nell'acqua bollente. Coll'acido tannico si ottiene un precipitato bianco solubile a caldo; il precipitato è solubile ancora nell'ammoniaca e negli acidi diluiti. Il cloruro di platino non produce precipitato nelle soluzioni acquose, ma dà invece un sale giallo, cristallino colle

si dovette necessariamente conservare il trattamento coll'acetato basico. Dopo aver eliminato l'olio, separato per lunga ebollizione con acqua dai semi contusi, si neutralizzava l'eccesso dell'acido con carbonato di piombo e quindi si trattava a freddo con la quantità necessaria di acetato. Si spiombavano in seguito i liquidi con l'idrogeno solforato oppure con acido solforico diluito, curando che per evaporazione prolungata, interrotta di quando in quando con nuove aggiunte di acqua, tutto l'acido acetico fosse eliminato completamente.

soluzioni alcooliche. Il cloruro d'oro dà colle soluzioni anche diluite un cloroaurato giallo, cristallino, abbastanza solubile nell'acqua bollente.

• Oltre al cloridrato fu tentata la preparazione di altri sali come il nitrato ed il solfato; ma essi, presentandosi in una massa sciropposa, cristallizzano con più difficoltà del cloridrato stesso.

• La quantità di alcaloide che si ottiene dall'estrazione tanto della canapa indiana che della nostrana, è sempre piccolissima: dopo ripetute estrazioni possiamo ritenere che la quantità media di alcaloide ottenuta per 50 Kg. di pianta secca non supera i 4 o 5 grammi.

• Importante è l'azione fisiologica del cloridrato descritto.

• Per il cloridrato ottenuto tanto dai semi che dalle cime della *Cannabis sativa* l'azione fisiologica è quasi nulla. Il fatto più importante che si osserva nelle rane è una temporanea depressione dell'attività cardiaca.

• Col cloridrato invece ottenuto dalla *Cannabis indica* si hanno effetti notevolissimi e segnatamente un'azione violenta sul cuore.

• Preparato infatti espressamente il cloridrato da 100 grammi di droga e portato il volume del liquido a c.c. 1,5, si ebbero i seguenti risultati sopra le rane preparate col cuore a nudo. Per iniezione di $\frac{1}{2}$ c. c. di soluzione, dopo l'intervallo di due minuti, le pulsazioni si abbassano da 60 a 40 e vanno quindi rapidamente diminuendo fino ad avere l'arresto completo del cuore dopo 7 minuti. Contemporaneamente al rallentamento delle pulsazioni si nota grande dilatazione della pupilla ed opistotono. In una seconda esperienza per soli $\frac{2}{10}$ di c. c. di detta soluzione le pulsazioni si abbassano dopo due minuti da 64 a 40, e dopo altri sette il cuore cessa completamente di battere. Tenuto conto che la quantità di alcaloide contenuta nelle canape è piccolissima, come fu avanti dimostrato, e che la quantità di droga estratta per l'esame fisiologico è anch'essa relativamente molto piccola si può dedurre che certamente gli effetti tanto velenosi dell'estratto siano dovuti, più che alla quantità di alcaloide in esso contenuto, alla grande energia dell'alcaloide stesso.

• Dallo studio ulteriore essendosi potuto accertare che il cloridrato in esame era sempre un miscuglio complesso di diverse basi, si dovette procedere a differenti metodi di frazionamento che noi partitamente descriveremo. E quantunque le analisi che noi presentiamo non sian sempre analiticamente perfette, pur nondimeno esse servono sempre bene a risolvere il nostro problema, quando si tien conto della piccola quantità di base contenuta nella droga e del genere di alcaloidi che compongono questo miscuglio complesso ».