

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCXCIII

1896

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME V.

I° SEMESTRE



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1896

RENDICONTI
DELLE SEDUTE
DELLA REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

Seduta del 16 febbraio 1896.

A. MESSEDAGLIA Vicepresidente.

MEMORIE E NOTE
DI SOCI O PRESENTATE DA SOCI

Chimica. — *Sulla costituzione della granatonina e dei suoi derivati.* Nota del Socio GIACOMO CIAMICIAN e PAOLO SILBER.

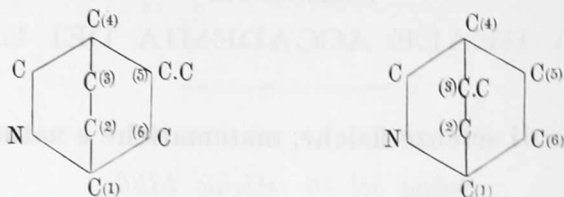
In una serie di Memorie pubblicate in questi ultimi anni⁽¹⁾ abbiamo dimostrato che fra i derivati della pseudopelletierina e quelli della tropina esiste una stretta relazione, in modo che i primi devono essere considerati quali omologhi superiori dei secondi. Malgrado questa esatta conoscenza dei rapporti che passano fra le due serie di sostanze, pure, fin' ora, non abbiamo creduto opportuno di esprimere le nostre vedute intorno alla costituzione degli alcaloidi del melagrano.

Questo riserbo è stato determinato dalla difficoltà di mettere d'accordo alcuni fatti da noi osservati, con la formola, ora quasi generalmente accettata e certamente assai probabile, che Merling ha attribuito alla tropina. Dalle nostre ricerche risulta, che la metilgranatonina⁽²⁾ può essere trasformata da un lato in α -propilpiridina, e dall'altro in un composto non azotato, il *granatone* ($C_8H_{10}O$), il quale non è probabilmente che un diidroacetofenone ($C_6H_7 \cdot CO \cdot CH_3$), perchè dà per ossidazione l'*acido fenilgliossilico* ($C_6H_5 \cdot CO \cdot COOH$). Volendo ora esprimere con una formola la costituzione fondamentale degli alcaloidi da noi studiati, non si può ammettere che essi

⁽¹⁾ Gazzetta chimica italiana, vol. 22, II, pag. 514, e vol. 24, I, pag. 116 e II, pag. 350.

⁽²⁾ La granatonina viene qui chiamata metilgranatonina in seguito ad alcune considerazioni sulla nomenclatura più opportuna tanto per gli alcaloidi del melagrano, che per quelli tropinici, che si trovano più avanti.

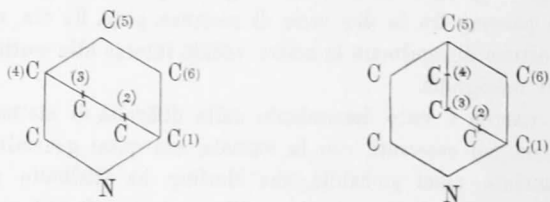
contengano semplicemente un metile di più di quelli tropinici, perchè i due seguenti schemi, che in tal caso sarebbero da prendersi in esame



se servono a spiegare come dalla granatanina possa prendere origine la α -propilpiridina, non danno conto dell'altro fatto, ugualmente importante, cioè della formazione del granatone. Non si potrebbe comprendere come questo corpo dia per ossidazione l'acido fenilgliossilico, giacchè, secondo i due schemi, l'anello non azotato, da cui deriverebbe questo acido, dovrebbe dare, invece di un derivato monosostituito del benzolo, l'acido ortoftalico (4—5 oppure 3—4).

Per evitare queste difficoltà basta fare una supposizione, che ci apparve subito la migliore, ma che fin qui ci siamo astenuti dal menzionare, essendo ora soltanto in grado di confortarla coll'esperienza.

Se si ammette che le relazioni fra i derivati della granatanina e gli alcaloidi tropinici non sieno quelle della ordinaria omologia, ma se si suppone che si tratti invece di quella, che uno di noi, molti anni or sono, chiamò *omologia nucleare*, la granatanina apparisce costituita da due anelli esatomici, i quali anzi che da otto, come nella tropina, sono formati da nove atomi.



schema delle basi tropiniche

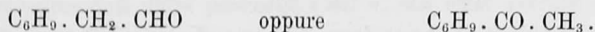
schema delle basi granataniche

In questo modo si viene però a stabilire un nuovo tipo di combinazioni nucleari, il quale, come si vedrà, per l'interesse speciale che presenta non poteva essere da noi accettato senza ulteriori prove e mature riflessioni.

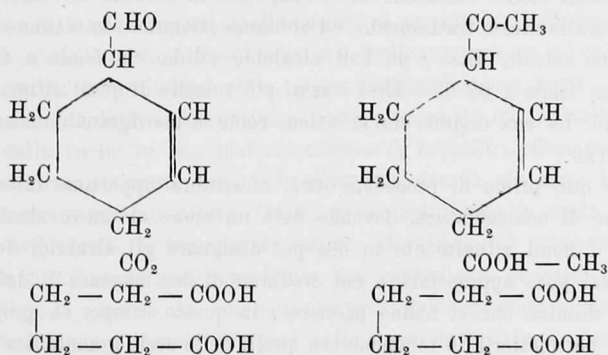
I.

Cercando dei fatti che venissero ad appoggiare una tale ipotesi abbiamo incominciato collo studio del cosiddetto *granatale* ($C_8H_{12}O$), il quale è nella serie granatanica il composto che corrisponde al *tropilene* ($C_7H_{10}O$). Le ri-

cerche del Merling rendono, come si sa, assai probabile che questa interessante sostanza non sia che l'aldeide *tetraidrobenzoica* ($C_6H_5 \cdot CHO$). Per analogia noi abbiamo sempre supposto essere il granatal l'aldeide *tetraidrofetilacetica*, oppure il *tetraidroacetofenone*:



Finora però tutte queste relazioni non erano state sufficientemente provate, neppure quelle riguardanti la natura del tropilene. Merling (1) non riuscì a trasformarlo in un composto aromatico, ed il Ladenburg (2), che l'ottenne per primo dalla tropidina e lo ossidò con acido nitrico, non potè contribuire a svelarne la costituzione, non essendo egli riuscito a riconoscere quella dell'acido $C_6H_{10}O_4$, che per tale processo si origina. Noi crediamo di essere stati più fortunati. Sottoponendo il granatale ed il tropilene all'azione ossidante del permanganato potassico al 2 per cento, abbiamo ottenuto in entrambi i casi lo stesso acido, della formola $C_6H_{10}O_4$, il quale s'è dimostrato identico all'*acido adipico normale*. Le nostre esperienze confermano quindi una supposizione del Merling, che aveva preveduto la formazione di quest'acido dal tropilene. Accettando la formola che questo autore attribuisce al tropilene, e tenendo conto dei fatti da noi osservati a proposito del granatale, crediamo che quest'ultimo sia da considerarsi meglio come un tetraidroacetofenone che come un'aldeide tetraidrofetilacetica. La sua trasformazione in acido adipico riesce in questo modo più facile ad intendersi.



Noteremo per ultimo che per la forma acetonica del così detto granatale parla anche il fatto, che mentre il tropilene, quale omologo ciclico di un'aldeide crotonica, ha un odore fra l'aromatico ed il pungente, manca totalmente quest'ultimo carattere al granatale; esso possiede un odore simile

(1) Berichte, vol. XXIV pag. 3116.

(2) Liebig's Annalen, vol. CCXVII, pag. 138.

a quello del tropilene, ma che non ha più nulla di pungente. Sarà forse più opportuno dare al granatale il nome, più conforme alla sua natura, di *diidrogranatone*.

II.

La formazione di acido adipico da un derivato della granatanina è un fatto che da solo non prova ancor nulla in favore della nostra formola. Era necessario perciò trovare argomenti più stringenti, e quale nuovo punto di confronto ci parve opportuno l'altro composto non azotato, da noi ottenuto dalla metilgranatonina, il già citato granatone.

Dagli alcaloidi tropinici non era stato ancora ottenuto un composto corrispondente al granatone, perchè in questa serie non si conosce ancora l'omologo inferiore della metilgranatonina, il chetone che corrisponde alla tropina. Accettando le nostre formole e le relazioni che esse esprimono era da prevedersi che il jodometilato del chetone della tropina dovesse scindersi cogli alcali in dimetilammina ed aldeide diidrobenczoica.

Il jodometilato della metilgranatonina dà, come è noto, dimetilammina e diidroacetofenone. Si trattava dunque anzitutto di compiere la serie degli alcaloidi tropinici, ed anche questa volta la soluzione del problema non è stata difficile. Dopo esserci assicurati che la metilgranatonina può essere trasformata, almeno parzialmente, in metilgranatonina, ossidandola con quella miscela cromica, con cui Beckmann (1) in altri casi riuscì ad effettuare il passaggio dagli alcoli ciclici secondari ai corrispondenti chetoni, abbiamo sottoposto la tropina allo stesso trattamento, ed abbiamo ottenuto, con ottimo rendimento, il chetone cercato. Esso è un bell' alcaloide solido, che fonde a 42°, mentre la tropina fonde a 62-63°. Esso è assai più volatile di quest'ultima ed è deliquescente. La sua ossima, che si ottiene come la metilgranatoninossima, fonde a 118°-120°.

Ma qui, prima di procedere oltre, ci sembra opportuno intercalare una questione di nomenclatura, dovendo dare un nome al nuovo alcaloide da noi trovato. I nomi attualmente in uso per designare gli alcaloidi della tropina sono assai poco appropriati, e noi crediamo di non mancare di deferenza agli illustri chimici, che ci hanno preceduto in questo campo, se proponiamo di mutarli per metterli in relazione con quelli della serie granatanica (2). Il vantaggio di porre in rilievo la perfetta corrispondenza di queste due importanti serie di sostanze emergerà, come speriamo, da quanto diremo in fine di questa

(1) Liebig's Annalen, vol. CCL, pag. 325.

(2) Alle volte le questioni di nomenclatura riescono spinose; così l'aver dovuto mutare nome alla pseudopelletierina ci attirò le ire dell'egregio scopritore degli alcaloidi del melagrano, il sig. Tanret (Bul. de la société chim. de Paris (3), XI, pag. 422), al quale però non crediamo di dovere rispondere, dolenti di non poterlo contentare. Speriamo d'essere più fortunati questa volta.

Nota. Ma anche i nomi da noi proposti due anni or sono per gli alcaloidi del melagrano vanno leggermente emendati. La nostra nomenclatura parte dalla pseudopelletierina, che è base terziaria per un metile imminico, e ne viene perciò di conseguenza che i nomi di tutte le basi secondarie da noi descritte sono preceduti dalla particella « nor », che certo sarebbe utile eliminare. Noi proponiamo ora di prendere quali composti fondamentali le due basi sature, non ossigenate, secondarie, cioè la norgranatanina da un lato, e la noridrotropidina dall'altro. A questi due composti esaciclici binucleari a 8 e rispettivamente 9 termini diamo i nomi di *granatanina* e *tropanina*; gli altri vengono di conseguenza nel modo qui indicato:

<i>Granatanina</i>	$C_8H_{14}NH$	<i>Tropanina</i>	$C_7H_{12}NH$ (Noridrotropidina)
<i>Granatenina</i>	$C_8H_{12}NH$	<i>Tropenina</i> (*)	$C_7H_{10}NH$?
<i>Granatonina</i> (*)	$C_8H_{12}ONH$?	<i>Troponina</i> (*)	$C_7H_{10}ONH$?
<i>Granatolina</i>	$C_8H_{13}(OH)NH$	<i>Tropolina</i>	$C_7H_{11}(OH)NH$ (Tropigenina)
<i>n-Metilgranatanina</i>	$C_8H_{14}NCH_3$	<i>n-Metiltropanina</i>	$C_7H_{12}NCH_3$ (Idrotropidina)
<i>n-Metilgranatenina</i>	$C_8H_{12}NCH_3$	<i>n-Metiltropenina</i>	$C_7H_{10}NCH_3$ (Tropidina)
<i>n-Metilgranatonina</i> (**)	$C_8H_{12}ONCH_3$	<i>n-Metiltroponina</i>	$C_7H_{10}ONCH_3$ —
<i>n-Metilgranatolina</i>	$C_8H_{13}(OH)NCH_3$	<i>n-Metiltropolina</i>	$C_7H_{11}(OH)NH_3$ (Tropina)

Va da sè che in modo corrispondente sono da chiamarsi anche i derivati della *ecgonina*, la quale ad es. sarebbe da dirsi *acido m-metiltropolincarbonico*.

Il jodometilato di metiltropanina (joduro di dimetiltroponinammonio) si comporta, come avevamo preveduto, analogamente a quello della metilgranatonina; se lo si riscalda con un' alcali caustico, si scompone profondamente con sviluppo di dimetilammina. Però, mentre è facile ottenere col jodometilato di metilgranatonina una scissione netta, p. es. distillandolo con barite, abbiamo trovato che quello della metiltroponina viene trasformato dagli alcali caustici, ed anche dalla barite in una materia catramosa brunastra. Così pure il corrispondente idrato, ottenuto coll'ossido d'argento, non dà che assai incompletamente la scomposizione voluta. Questa si ottiene invece in modo più soddisfacente impiegando il bicarbonato sodico. Distillando il jodometilato impastato con bicarbonato sodico mediante una conveniente quantità di acqua, passa un liquido acquoso in cui sono sospese delle goccioline oleose d'un odore irritantissimo, pungente, che però nello stesso tempo ricorda quello delle mandorle amare. La soluzione acquosa contiene in quantità abbondante la *dimetilammina*, e l'olio, che si separa con etere dalla soluzione acidificata, ha la composizione e la proprietà dell'*aldeide didrobenzoica*. Esso riduce prontamente una soluzione di nitrato d'argento ammoniacale, e distilla, a 14 mm. di pressione, a 70-72°; a 124 mm. bolle a 120-122°. È da notarsi però che

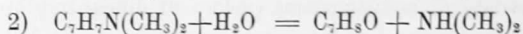
(*) Gli alcaloidi segnati coll'asterisco non sono stati ancora preparati.

(**) Pseudopelletierina.

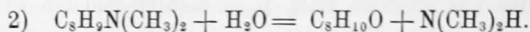
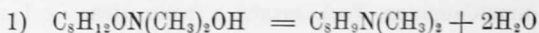
anche operando col bicarbonato sodico, gran parte del prodotto si resinifica, e si converte in un olio denso e catramoso; evidentemente, forse anche per la natura del composto che si genera, la reazione è più delicata, e dà perciò rendimenti meno buoni, che nel caso della metilgranatonina; però anche il jodometilato di questa base si resinifica in gran parte colla potassa, mentre dà colla barite risultati migliori. Diciamo tutto ciò per fare intendere che la scissione, tanto coll'uno che con l'altro dei due jodometilati, è in fine della stessa indole. È probabile che l'aldeide da noi ottenuta sia identica a quella descritta da Eichengrün ed Einhorn⁽¹⁾, che l'ebbero per decomposizione del bibromuro di anidroecgonina con carbonato sodico. Il prodotto descritto da questi autori bolle, a 120 mm., a 121-122°.

Per ora non crediamo opportuno cercare di dare una esauriente spiegazione del complicato processo per cui dalla metiltroponina e dalla metilgranatonina si generano rispettivamente l'aldeide diidrobenzoica ed il diidroacetofenone. Noi crediamo che queste reazioni sieno da interpretarsi in modo analogo alla scissione del bibromuro di anidroecgonina⁽²⁾ (acido n-metilbromotropanicarbonico), e mentre ci riserbiamo in proposito uno studio ulteriore, vogliamo colle seguenti equazioni indicare schematicamente l'andamento dei due processi.

Pel jodometilato o idrato di metiltroponina si avrebbero le due fasi:



ed analogamente pel jodometilato o idrato di metilgranatonina:



I fatti esposti permettono però già ora di trarre delle conclusioni che per noi sono di qualche interesse. Secondo la nostra ipotesi, si deve ammettere che nella granatanina l'anello esametileno sia intrecciato con quello piperidinico in posizione *meta*, e che perciò quando quest'ultimo si apre resti al primo una catena laterale formata da due atomi di carbonio: così si genera dalla metilgranatonina il diidroacetofenone. Era perciò da vedersi se, in una reazione perfettamente analoga, dalla metiltroponina, in cui è provato che i due anelli si compenetrano in posizione *para*, si ottenesse un derivato idrogenato del benzolo conosciuto, con una catena laterale costituita da un solo atomo di carbonio. E questo avviene realmente, perchè, come abbiamo ora esposto, si forma la diidrobenzaldeide. La premessa è stata quindi confermata dall'esperienza.

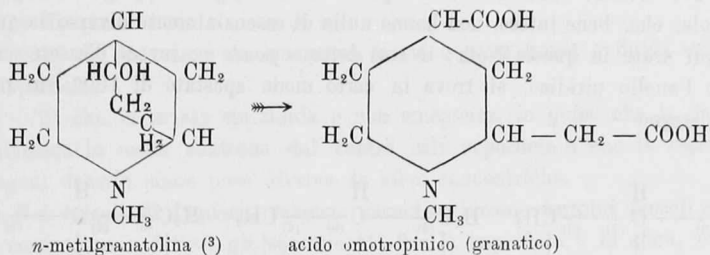
⁽¹⁾ Berichte, XXIII, pag. 2880.

⁽²⁾ Vedi Einhorn, Berichte, XXVI, pag. 451.

III.

La prova più decisiva per la nostra formola era però da attendersi dalla ossidazione. Si sa dalle ricerche di Merling (1) che la tropina dà per ossidazione un acido bibasico, chiamato tropinico, che secondo questo autore è da considerarsi come un *acido n-metilpiperidindicarbonico*. Sebbene una prova diretta dell'esattezza di questa interpretazione non sia stata ancor data, pure le recenti ricerche di Willstätter (2) la rendono oltremodo probabile.

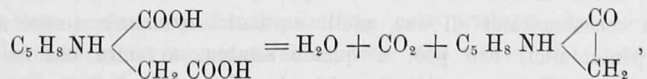
Se la tropina dà l'acido n-metilpiperidindicarbonico, evidentemente, secondo la nostra ipotesi, la corrispondente n-metilgranatolina deve dare un *acido n-metilpiperidincarbonacetico*,



ammettendo che l'ossidile sia unito ad uno dei tre atomi di carbonio che costituiscono il così detto « *ponte* » dei chimici tedeschi.

E questo avviene realmente. Ossidando la metilgranatolina con acido cromico in soluzione solforica, si ottiene, sebbene con maggiori difficoltà che nel caso della tropina, un acido della suindicata composizione, $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_4$, che per le sue proprietà ricorda assai da vicino l'acido tropinico, di cui è l'omologo superiore. Noi lo chiameremo *acido omotropinico*, oppure *acido granatico*. Esso si scompone verso i $240\text{-}245^\circ$ con sviluppo gassoso, e dà un bel cloroaurato, che fonde a 190° .

Noi crediamo che la troponina potrà ottenersi dall'acido 3-5-piperidin-carbonacetico per eliminazione d'acqua e di anidride carbonica:



(1) Liebig's Annalen, vol. CCXVI, pag. 348.

(2) Berichte, vol. XXVIII, pag. 2277 e 3271.

(3) In questa formola è arbitraria soltanto la posizione dell'ossidile; esso però non può occupare che uno dei tre posti 2, 3 o 4 (ossia 4, 5 o 6; vedi il capitolo seguente). Noi abbiamo ragione di preferire quella indicata dalla figura.

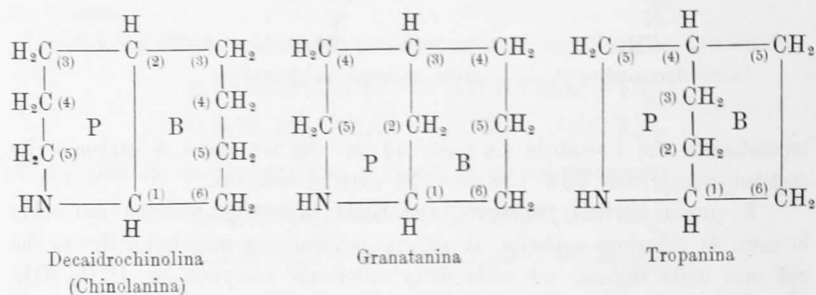
la granatonina potrà ottenersi analogamente da un acido piperidincarbonpropionico o da un acido piperidindiacetico.

Noi ci riserbiamo di fare delle esperienze in proposito.

IV.

La granatanina, la di cui costituzione noi riteniamo ora sufficientemente provata, viene, come si vede, a colmare una importante lacuna nella serie dei composti esaciclici binucleari; essa sta fra la tropanina e la decaidrochinolina, preparata da Bamberger e Lengfeld (1). Quest'ultima base ha, come è noto, proprietà completamente piperidiniche, come la granatanina e la tropanina, di cui è l'omologo nucleare più elevato.

Per mettere bene in evidenza queste relazioni, giovano meglio le seguenti formole, che, bene inteso, non hanno nulla di essenzialmente diverso da quelle fin qui usate in questa Nota; il così detto « *ponte* », invece d'essere scritto entro l'anello piridico, si trova in certo modo spostato di 180°, sul piano del disegno.



In questa guisa però le formole della granatanina e della tropanina (quella della tetraidrochinolina è la solita) perdono quel certo che di artificioso, che sembrano contenere se scritte nel modo ordinario. Si tratta semplicemente della congiunzione di due anelli esatomici nelle tre posizioni *orto*, *meta* e *para*, aventi in comune due, tre o quattro atomi di carbonio.

La concatenazione di due anelli esatomici *aromatici* (come anche di quelli pentatomici) non può, a quanto sembra, avvenire che nella posizione « *orto* », di cui sono noti esempi la chinolina e la naftalina. Quando però quel complesso speciale di legami, che determina il carattere aromatico è rotto, qualunque intreccio diventa possibile. Questi nuclei condensati costituiscono altrettanti composti fondamentali come il cicloesano e la piperidina.

(1) Berichte, XXIII, pag. 1145.