

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

geno, ma l'ossigeno contenuto nell'aria anche alla pressione atmosferica di 34 cm. è ancora sufficiente per i bisogni del sangue, e non è necessaria una maggiore attività respiratoria.

La quantità di CO² eliminata dall'uomo nell'aria rarefatta corrispondente ad un'altezza di 6400 metri è poco diversa da quella che esso elimina a 276 metri sul livello del mare.

Fisiologia. — *Sull'azione fisiologica di alcuni derivati della santonina.* Nota preliminare del dott. D. LO MONACO, presentata dal Socio LUCIANI.

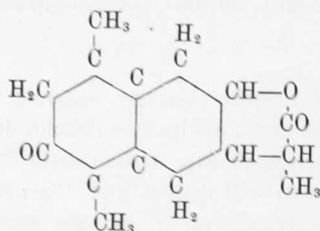
Innumerevoli sono le ricerche chimiche compiute in questo ultimo ventennio allo scopo di dimostrare la costituzione chimica della santonina. Questo campo di studi è stato principalmente battuto dalla Scuola di Chimica dell'Università di Roma diretta dall'illustre prof. Cannizzaro, il quale ha il merito di avere arricchito la scienza di uno dei capitoli più completi ed interessanti. In conseguenza questa sostanza, della quale non si conosceva che la sola formula grezza, è stata trattata con tutti i reagenti sia ossidanti che riducenti, sia fisici che chimici, fornendo così un numero straordinario di derivati, per mezzo dei quali, se da una parte si è ottenuto di decifrare vari nuclei o sezioni della molecola da utilizzarsi poi per la dimostrazione della formula di costituzione completa; dall'altra servono come esempi di parecchie nuove teorie chimiche.

Lo studio farmacologico di tutti questi derivati o meglio dei più importanti, messo in relazione con quello della sostanza-madre (la cui azione fisiologica è ben determinata, e quella terapeutica è molto importante) merita di essere fatto; sia perchè esso può riuscire utile contributo alla dimostrazione della teoria del rapporto che esiste tra costituzione chimica e azione fisiologica, sia per le applicazioni terapeutiche utili che possono scoprirsi in qualcuno di questi nuovi corpi.

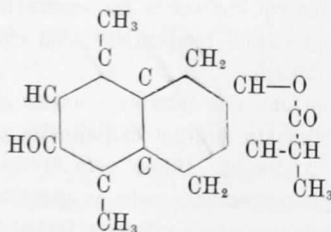
Con questo scopo noi abbiamo intrapreso questo lavoro, usufruendo dei prodotti preparati e gentilmente fornitici dall'illustre prof. Cannizzaro e dai prof. Grassi-Cristaldi e Andreocci. Prima però di riportare i risultati sperimentali ottenuti con queste sostanze, crediamo opportuno di descriverle sommariamente raggruppandole secondo l'interesse farmacologico che esse presentano.

È noto che la santonina (C₁₅H₁₈O₃), scoperta da Kahler e Alms, i quali la estrassero dai fiori dell'Artemisia marittima che cresce nel Turkestan, si presenta in prismi incolori che però diventano gialli se esposti alla luce. Essi sono inodori e insipidi, insolubili nell'acqua fredda, e solubili nella calda

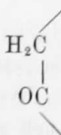
(nella proporzione di 1:300), nell' alcool, nell' etere, nel cloroformio e nelle soluzioni alcaline. Chimicamente il prof. Cannizzaro e i suoi allievi hanno dimostrato che la santonina è un derivato dell'esa-idro-naftalina con un ossigeno chetonico nel nucleo, con 2 metili in posizione para e con una catena laterale residuo dell'acido propionico connessa con legame lattonico, che si trova nell' altro anello naftalico non metilato. Restano ancora a decidere alcune particolarità della struttura di qualche parte della molecola che sono soggetto di varie ricerche in corso. Per ora schematicamente la santonina si può rappresentare con questa formula:



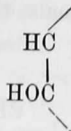
Lasciando a sè per molti giorni e a temperatura ordinaria una soluzione di santonina in acido cloridrico fumante, si trasforma in un' altra sostanza che si depona lentamente cristallizzata, l' analisi elementare della quale conduce alla formula $C_{15}H_{18}O_3$. Essa è un isomero della santonina, dalla quale oltre a differire per tutti i caratteri fisici compreso il potere rotatorio essendo essa destrogira, non forma alcun composto con la fenilidrazina e con l'idrosilammia che reagiscono con l'ossigeno chetonico della molecola della santonina; ma invece dà coll' anidride acetica un acetil derivato, la qual cosa indica che questo nuovo prodotto non contiene più l'ossigeno chetonico, ma un OH fenico. La formula quindi sopra riportata si è cambiata in quest' altra:



Il lato della molecola contenente

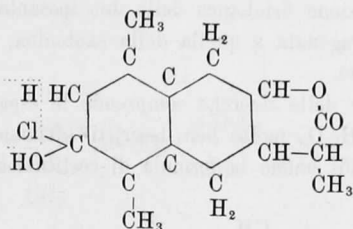


si è mutato per desmotropia in



e questo nuovo corpo è stato chiamato dal suo scopritore prof. A. Andreocci⁽¹⁾ desmotroposantonina⁽²⁾.

È possibile, dice questi, che nella trasformazione desmotropica della santonina nel suo isomero, si addizioni prima all'ossigeno chetonico una molecola di HCl formandosi il seguente composto clorurato intermedio, che dovrebbe esistere nella soluzione cloridrica della santonina:



il quale composto, a mano a mano che avviene l'eliminazione del cloro allo stato di acido cloridrico, il cui idrogeno gli vien fornito dal CH₂ vicino, si trasforma depositandosi in desmotroposantonina.

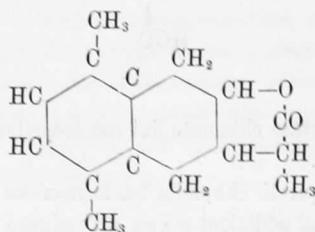
Fondendo questa sostanza con idrato potassico a 210°, il prof. Andreocci ha potuto, dopo ulteriori trattamenti, ricavare uno stereoisomero che ha chiamato iso-desmotroposantonina, la quale alla sua volta differisce dal corpo che la genera e dalla santonina per molti caratteri fisici e chimici.

Altri importanti derivati della santonina sono le due iposantonine

(1) Gazz. chim. ital., vol. XXIII, 1893, parte II, p. 469.

(2) Per desmotropia s'intende la proprietà che si riscontra in alcune formole di costituzione, un atomo d'idrogeno delle quali possiede una speciale mobilità potendo, col passare da un posto a un altro della molecola, formare sostanze differenti fra di loro. Per capire bene questa definizione, bisogna partire dal concetto che una formula qualsiasi di costituzione si può paragonare a una specie di edificio in equilibrio. I corpi desmotropici sarebbero per l'appunto quelli in cui questo equilibrio si può ottenere in parecchi modi. Questa anomalia, chiamata da Laur (D. chem. G., 18, 648 e 19, 730) tautomeria, e da Jacobson (D. chem. G., 20, 1732) desmotropia, è stata notata già in parecchie sostanze come l'acido prussico, la floroglucina, l'isatina, il carvol, la santonina ecc. ecc. Essa costituisce una nuova funzione chimica, che merita di essere studiata farmacologicamente per vedere se esiste relazione tra azione fisiologica e stato desmotropico.

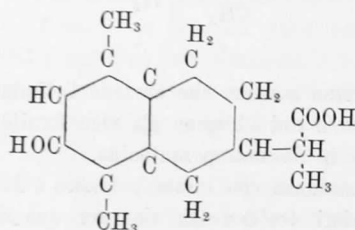
$C_{15}H_{18}O_3$ (iposantonina e isoiposantonina) scoperte dal prof. Grassi-Cristaldi⁽¹⁾ alle quali attribuì la seguente formula di costituzione:



dove non abbiamo nè l'ossigeno chetonico della santonina, nè l'OH fenico della desmotroposantonina, ma il semplice anello naftalico.

Lo studio dell'azione fisiologica delle due iposantonine e delle due desmotroposantonine paragonata a quella della santonina, costituisce la prima parte del nostro lavoro.

La seconda parte delle ricerche comprende le esperienze eseguite con i 4 acidi santonosi $C_{15}H_{20}O_3$ molto ben descritti ultimamente dal prof. Andreocci⁽²⁾. Questi acidi hanno la formula di costituzione eguale:



Essi sono:

1° L'acido destro santonosso preparato per la prima volta dai prof. Cannizzaro e Carnelutti⁽³⁾ per l'azione dell'acido jodidrico e del fosforo rosso sulla santonina.

2° L'acido levosantonoso ottenuto, or non è molto, dal prof. Andreocci facendo agire l'H nascente sull'isodesmotroposantonina.

3° L'acido racemo santoso che è la riunione del 1° col 2°. Esso corrisponde all'acido isosantonoso preparato dai prof. Cannizzaro e Carnelutti nel 1882⁽⁴⁾.

(1) Gazz. chim. ital. XIX, 1889, pag. 382.

(2) Gazz. chim. ital. XXV, 1895, parte I.

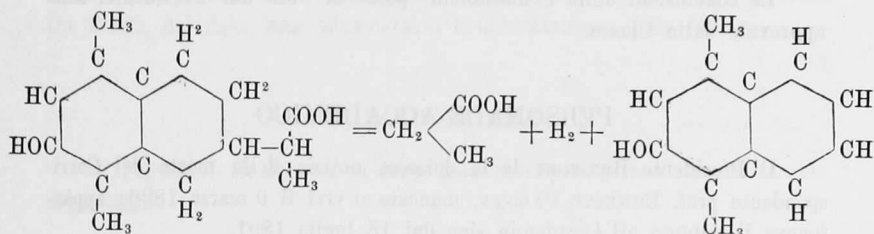
(3) Gazz. chim. ital. XII, pag. 393.

(4) Loc. cit.

4° L'acido desmo-tropo-santonoso scoperto dal prof. Andreocci riducendo la desmotroposantonina con l'H nascente. Questo acido devia a sinistra la luce polarizzata, ma con minore intensità del levo-santonoso.

Lo studio fisiologico dell'acido racemo e del destro-santonoso è stato pubblicato dal compianto prof. Coppola (1). Noi, oltre a ripetere e controllare queste ricerche, siamo ora in grado di completarle prendendo in esame tutti e 4 gli acidi, e servendoci della conoscenza esatta che abbiamo ora della loro costituzione. Vedremo poi se l'azione fisiologica degli acidi santonosi somiglia a quella delle desmotroposantonine che contengono pure l'ossidril fenico, e se essa resta influenzata dal diverso potere rotatorio; unico loro carattere differenziale.

Gli acidi santonosi per azione della potassa a forte calore si scindono in dimetilnaftolo, idrogeno e acido propionico. Ecco come avviene la reazione:



L'azione fisiologica di questi prodotti di scomposizione è paragonabile a quella degli acidi santonosi? È questo il problema che ci siamo proposti di risolvere, e che formerà la terza parte del nostro lavoro. Abbiamo poi aggiunto altre due serie di esperienze. La prima comprende quelle eseguite sugli elminti per determinare quale influenza esercitino sulla vitalità di essi la santonina, la desmotroposantonina, l'iposantonina e alcuni altri derivati, e nello stesso tempo per investigare il meccanismo d'azione della santonina, che finora è controverso. Nella seconda serie abbiamo descritto i prodotti di eliminazione estratti, dall'urina di cani ai quali si somministrava la santonina per diverse vie, ora allo stato libero, ora in combinazione. In queste esperienze ci ha preceduto solo il Jaffé (2), il quale, dando questa sostanza per bocca ai cani, ha estratto un composto nuovo che ha chiamato santogenina.

(1) Lo Sperimentale, 1887.

(2) Ueber das Verhalten des Santonins im thierischen Stoffwechsel. Zeitsch. f. klin. med. XVII. H. 3 u. 4.