

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCXCIV.

1897

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME VI.

2° SEMESTRE



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1897

Molto probabilmente si deve interpretare questo clono allo stesso modo che Pflüger ⁽¹⁾ interpretò il tetano di chiusura; cioè che la corrente, nel nervo raggiunga per mezzo della carta bibula bagnata, quel determinato grado di intensità favorevole allo sviluppo del tetano o del clono di chiusura, e che questo si effettui soltanto nella apparente corrente ascendente, cioè quando virtualmente il catode si trova nel tratto miopolare, perchè come ha dimostrato Pflüger, il tetano di chiusura, si produce più facilmente quando la corrente è discendente.

Chimica. — *Sulla formula di costituzione dell' ossisantonina.*

Nota del dott. D. LO MONACO, presentata dal Socio LUCIANI.

Il prof. Jaffé nel 1890 ⁽²⁾ descrisse una sostanza estratta dall'urina di cani e di conigli ai quali per parecchi mesi aveva somministrato uno o due grammi al giorno di santonina. Questo nuovo prodotto chiamato da lui santogenina si presenta in cristalli bianchi splendidi, poco solubili nell'acqua, nell'alcool, nel cloroformio e nell'etere; molto solubili invece a caldo nell'acido acetico e negli alcali. La santogenina devia a sinistra la luce polarizzata e fonde a 279-280°.

La formula grezza ottenuta per mezzo dell'analisi elementare è $C_{30}H_{36}O_9$; però la determinazione del peso molecolare col metodo di Raoult dimostra che la santogenina ha una formula eguale alla metà di quella su notata. Questa diversità di risultati mise in imbarazzo il Jaffé, il quale, non potendo dividere in due la formula trovata, a causa degli atomi dispari di ossigeno che essa contiene, concluse emettendo l'ipotesi che questa nuova sostanza fosse un miscuglio di un' ossisantonina con una diossisantonina:



Di queste conclusioni non poteva contentarsi il Jaffé, ed infatti egli ritorna su questo argomento in un'ulteriore comunicazione ⁽³⁾ affermando che, dopo aver cristallizzato ancora parecchie volte la santogenina dall'alcool caldo, l'analisi di essa conduce alla formula $C_{15}H_{18}O_4$ cioè a un' ossisantonina. Dimodochè le suddette ricerche del prof. Jaffé dimostrano che la santonina, introdotta nell'organismo, si elimina con le urine subendo un processo di ossidazione. L'importanza chimica poi che presenta questo derivato della santonina è del più alto grado, perchè da questa sostanza sottoposta all'azione degli ossidanti finora non si sono ottenuti che prodotti di decomposizione:

(1) Pflüger, *Physiologie des Electrotonus*, pag. 448.

(2) *Zeitschr. f. klin. med.* 1890 Suppl. Heft. p. 7.

(3) *Zeitschr. f. Phys. Chemie*, 22. 538.

l'organismo animale quindi riesce a risolvere un problema che aveva finora invano affaticato i chimici che si sono occupati di questo argomento.

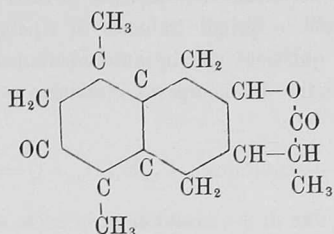
Gli studî precedenti a quelli del Jaffé sui prodotti di eliminazione della santonina nell'organismo animale si riducono alla già nota colorazione gialla, la quale appare nell'urina dopo la somministrazione di questa sostanza, e che si cambia in rosso porpora con l'aggiunta di alcali. A nessuno però è riuscito determinare ed isolare il rosso santonico allo scopo di farne uno studio esatto. Gli studî su questo argomento si limitano in alcune reazioni per mezzo delle quali la colorazione santonica può essere differenziata da simili pigmenti urinosi che si hanno dopo l'uso di senna e di rabarbaro (1).

Per quanto si riferisce alla formula di costituzione della ossisantonina, il prof. Jaffé è riuscito a dimostrare in questa sostanza soltanto il gruppo lattonico della santonina che rimane inalterato. Difatti l'ossisantonina si scioglie a caldo nelle soluzioni alcaline dando i sali dell'*acido santoninico* e, tra i varî sali che essa forma, il prof. Jaffé analizza quello di bario. Se poi dopo sciolta, si acidifica la soluzione con acido solforico, l'ossisantonina riprecipita, comportandosi così come un'anidride; in parte subito, in parte dopo qualche tempo. Trova poi che fra le sostanze ossidanti l'acido nitrico diluito è quello che l'attacca più facilmente, mentre il permanganato di potassa in soluzione alcalina, e l'acido cromico insieme all'acido acetico quasi non reagiscono su di essa. Egli, per la scarsezza del materiale impiegato, non ha potuto studiare bene i prodotti che si ottengono facendo agire l'acido nitrico sull'ossisantonina, e tra essi è riuscito soltanto a separare l'acido ossalico e l'acido cianidrico. Si ferma poi un poco più diffusamente a descrivere i prodotti di riduzione dell'ossisantonina con l'amalgama di sodio. Da questa reazione ottiene una sostanza non cristallizzata, la cui soluzione nei solventi organici è di reazione acida, e la cui analisi si accorda con le formule $C_{15}H_{20}O_4$ e $C_{15}H_{22}O_4$, cioè una diidroossisantonina e una tetraidroossisantonina. Eguale procedimento esegue sulla santonina, e anche con questa sostanza ottiene un prodotto non cristallizzato, la cui soluzione nei solventi organici è di reazione acida, e la cui analisi si accorda sia con la formula $C_{15}H_{20}O_3$ (diidrosantonina), sia con la formula $C_{15}H_{22}O_3$ (tetraidrosantonina) (2).

(1) Vedi: J. Munck, Virchow's Arch. Bd. 72; Penzoldt, Sitzungberichte d. phys. med. Gesellschaft. zu Erlangen 1884, e Hoppe-Seiler. Berl. Klin. Wochenschr. 1886, V, 27.

(2) La riduzione della santonina è stata eseguita per la prima volta dai prof. Cannizzaro e Carnelutti (Gaz. Chim. ital., vol. XII, p. 393), i quali trattando questa sostanza con acido jodidrico e fosforo rosso, ottennero un prodotto cristallizzato che è l'acido destrosantonoso $C_{12}H_{14}$ $\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{CH}(\text{CH}_3) \text{COOH} \end{matrix}$. Andreocci (Gaz. Chim. ital., vol. XXV, p. 1, 1895) riuscì ad ottenere lo stesso acido trattando la santonina in soluzione cloridrica con cloruro stannoso e stagno. La riduzione per mezzo dell'amalgama di sodio tentata varie volte dal prof. Cannizzaro non venne descritta, perchè in questo modo non si ottengono che prodotti amorfi difficilmente analizzabili.

Da questo breve riassunto del lavoro del prof. Jaffé, riesce evidente che egli non si è occupato finora di ricercare se il 3° atomo di ossigeno della santonina, che, secondo la formula



ammessa dal prof. Cannizzaro e dai suoi allievi, è sotto forma chetonica, sia rimasta inalterata, o, come avviene nella desmotroposantonina e nell'isodesmotroposantonina di Andreocci (1), si sia trasformata in ossidrile alcoolico. Inoltre nessuna notizia ha raccolto nè sulla funzione, nè sul posto che il nuovo atomo di ossigeno, che la santonina prende attraversando l'organismo, va ad occupare nella molecola. È appunto su queste due quistioni che io ho rivolto i miei studi cercando di risolverle.

Le mie esperienze sono state eseguite sui cani, i quali venivano posti in gabbie di zinco costruite in modo da permettere la raccolta delle urine che venivano emesse. Ad ognuno di questi cani si somministrava un grammo di santonina ogni 24 ore insieme al pasto per lo più costituito di sola carne. I cani sopportano l'ingestione di santonina per molte settimane. In generale ho notato che l'avvelenamento cronico per santonina in questi animali si protrae dai due ai tre mesi. In un primo periodo della durata di due settimane circa non si osserva nulla di anormale: i cani sono vispi, voraci e non si differenziano in nessun modo con i loro compagni sani. In questo primo periodo il ricambio azotato non presenta alcun cambiamento, come ho constatato in una cagna la quale ricevette la santonina dopochè si era in essa ottenuto l'equilibrio dell'azoto. Dopo questo periodo, i cani diventano meno voraci e rifiutano poscia il cibo. Cominciano quindi a dimagrire, e contemporaneamente, ogni giorno poco tempo dopo l'ingestione della santonina, soffrono di convulsioni epilettiformi, le quali aumentano d'intensità col progredire dell'avvelenamento. Alla sezione si trovano alterazioni negli organi, specialmente nel fegato; queste alterazioni saranno descritte dal mio collega dott. Nazari, che ne farà soggetto di speciale pubblicazione. L'urina dei cani avvelenati con santonina è di color giallo che si cambia in rosso-porpora, quando venga alcalinizzata. Questa colorazione non avviene più dopo la sospensione dell'ingestione della santonina per 72 ore.

(1) Gaz. Chim. ital., XXIII, p. 2, 1893.

Il processo di estrazione a cui sottoposi l'urina emessa dai cani avvelenati con santonina è quello descritto dal prof. Jaffé nelle su citate Memorie. L' α -ossisantonina (la β -ossisantonina è quella estratta dalle urine di conigli), che io ho ottenuto, è perfettamente identica in tutti i suoi caratteri a quella descritta dal prof. Jaffé, e quindi tralascio di ripeterne la descrizione.

Per risolvere le quistioni che ho antecedentemente accennato, era necessario di tentare lo studio del composto idrazinico e del composto acetilico.

Idrazone dell' α -ossisantonina $C_{14}H_{18}O_3 = C = N - NH - C_6H_5$.

Ho disciolto gr. due di α -ossisantonina in acido acetico ordinario, e vi ho versato la soluzione di gr. due di fenilidrazina disciolta in acido acetico molto diluito con acqua. Mentre però trattando in egual modo la santonina si ottiene subito un precipitato di santoninifenilidrazone ⁽¹⁾, nessuna reazione invece avviene con l' α -ossisantonina; per la qual cosa, innestato il pallone contenente la suddetta soluzione ad un apparecchio a ricadere, la sottoposi all'ebollizione prolungata. Il liquido da principio leggermente giallastro si colorò a poco a poco in giallo intenso tendente al rosso. Sospesa dopo quattro ore l'ebollizione, quando il liquido divenne freddo, si depositò una sostanza, la quale manifestamente era formata di un miscuglio di due qualità di cristalli: alcuni molto colorati ed altri incolori. Da ciò dedussi che era avvenuta una combinazione, ma che ancora tutta l'ossisantonina non aveva reagito; aggiunsi quindi ancora un altro grammo di fenilidrazina, e continuai a fare bollire la soluzione per altre sei ore. L'indomani mattina osservai che sul fondo del pallone contenente la soluzione si era depositata una discreta quantità di scagliette colorate in rosso sporco che raccolsi in un filtro, e che lavai con un poco di acido acetico diluito con acqua. I cristalli anche dopo parecchi lavaggi, rimasero sempre abbastanza colorati. Diluendo poi il liquido filtrato con circa due parti di acqua, si depositò altra sostanza che, purificata a parte, si mostrò pure identica alla precedente. Il prodotto cristallizza bene dall'alcool assoluto, e bastano due cristallizzazioni perchè diventi puro.

All'analisi gr. 0,4070 di sostanza svilupparono cc. 3,1 di azoto alla temperatura di 28° e alla pressione di 759^{mm}.

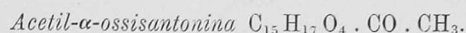
	trovato %	calcolato per $C_{21}H_{24}N_2O_2$
Az =	8,34	7,95

L'ossisantoninifenilidrazina, cristallizzata dall'alcool bollente, si presenta in scagliette giallo paglia lucenti che fondono a 264-265° decomponendosi. È solubile in acido cloridrico e in acido solforico, poco solubile nell'alcool bollente e insolubile negli altri solventi. Bollito con gl'idrati alcalini si

(1) Grassi, *Sulla santoninafenilidrazina*. *Gaz. Chim. ital.*, XIX, 1889, p. 382.

scioglie e dalla soluzione riprecipita inalterato, quando si acidifica con un acido qualsiasi.

Dal risultato dell'analisi riesce evidente che, non tenendo conto dei due atomi di ossigeno che formano il gruppo lattonico, un solo degli atomi di ossigeno che restano nell' α -ossisantonina reagisce con la fenilidrazina dando un prodotto che ha tutti i caratteri degli idrazoni. Mi restava a dimostrare che quello soltanto avesse funzione chetonica, e la conferma completa di ciò potei subito ottenerla, essendo riuscito a preparare l'



Questa bellissima sostanza si prepara molto facilmente facendo bollire l' α -ossisantonina con anidride acetica. L' α -ossisantonina a caldo si scioglie nell'anidride acetica; però quando ancora non si è trasformata completamente nel suo acetil-derivato, col raffreddamento si rideposita cristallizzata. Si ha così un indice sicuro della reazione. Io ho notato che bisogna prolungare l'ebollizione per 4 ore, perchè la combinazione avvenga in modo completo. Dopo raffreddamento, si decompone l'anidride acetica che si è adoperata in eccesso, versandovi prima dell'acqua e poi un poco di soluzione di carbonato sodico e agitando: allora si deposita una sostanza bianca in fiocchi che si raccoglie e si cristallizza per varie volte dall'alcool diluito con acqua, finchè non si ottiene purissima.

Determinazione del C e dell' H dell' acetil- α -ossisantonina.

I Da gr. 0,1790 di sostanza si ottennero gr. 0,4363 di CO_2 e gr. 0,1081 di H_2O .

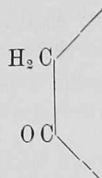
II Da gr. 0,1970 di sostanza si ottennero gr. 0,4825 di CO_2 e gr. 0,1178 di H_2O .

	trovato %		calcolato per $C_{17}H_{20}O_5$
	I	II	
C	66,47	66,79	67,10
H	6,71	6,58	6,58

Dai risultati di queste analisi elementari riesce evidente che la nuova sostanza è un monoacetilderivato. Esso si presenta in scagliette bianche splendenti che fondono a 164-165°. È solubile molto in alcool, cloroformio e in etere bollente, poco solubile in etere di petrolio, insolubile in acqua sia a freddo che a caldo. Bollito con potassa ridà l' α -ossisantonina.

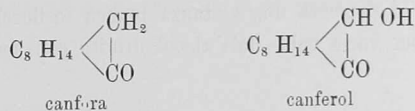
Con queste due esperienze riuscite positive, resta dimostrato che i due atomi di ossigeno dell' α -ossisantonina che non fanno parte del gruppo lattonico rimasto immutato, si trovano uno allo stato chetonico e l'altro allo stato ossidrilico.

Pur non avendo altra sostanza per ora a mia disposizione per continuare lo studio in questo indirizzo, a me sembra di potere sin da ora affermare che la santonina nell'attraversare l'organismo animale si comporti molto analogamente alla canfora. Questa analogia di comportamento deve attribuirsi alla parte della molecola



che le due sostanze hanno di comune, quantunque esse chimicamente sieno d'indole del tutto diversa.

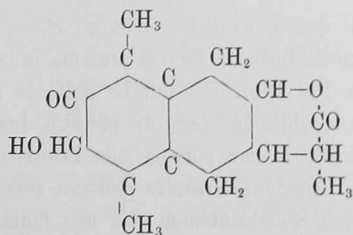
Infatti dalle belle ricerche di Schmiedeberg e Meyer ⁽¹⁾ è noto che la canfora, attraversando l'organismo, si ritrova nelle urine allo stato di acido α e β canfoglucuronico: acidi che per l'azione dell' H_2SO_4 s'idrolizzano facilmente dando un'ossicanfora che gli autori chiamarono canferol. Il canferol è una sostanza bianca la quale sta alla canfora nel seguente rapporto



rapporto ammesso dagli autori e dimostrato quest'anno da Manasse ⁽²⁾ che

ottenne il canferol per riduzione dal chinone della canfora $\text{C}_8\text{H}_{14} \begin{array}{l} \diagup \text{CO} \\ | \\ \text{CO} \end{array}$

Nell'organismo quindi la canfora prima si ossida dando un'ossicanfora o canferol, e poi si combina con l'acido glicuronico dando l'acido canfoglucuronico. Del pari la santonina, attraversando l'organismo, si ossida, e il nuovo atomo di ossigeno deve molto facilmente trovarsi in posizione orto rispetto all'altro atomo di natura chetonica, secondo la formula

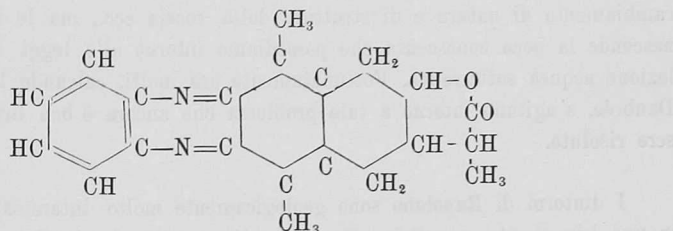


(1) Zeitschrift f. Phys. Chemie, 3, p. 422.

(2) Bericht. der Deut. Chem. Gesellschaft. 1897. 30, p. 659.

e quindi l' α -ossisantonina possiede una funzione tripla di lattone, acetone ed alcool secondario. La sola differenza che si nota tra il comportamento della canfora nell'organismo con quello della santonina consiste in ciò che la prima solamente si combina con l'acido glicuronico.

Io mi propongo di continuare queste ricerche, e appena potrò disporre di nuova sostanza, cercherò di ossidare per mezzo del miscuglio di Beckmann l'ossigeno alcoolico secondario in ossigeno chetonico, e, allora per dimostrare la posizione orto dei due atomi di ossigeno carbonilici, sarà sufficiente di fare agire l'ortofenilendiammina che deve condurmi alla preparazione della base piridazinica



Tenterò inoltre di ottenere per sintesi l' α -ossisantonina che può avere non poca importanza per risolvere le quistioni ancora insolute sulla costituzione della santonina.

Geologia. — *I dintorni di Rapolano* (Siena). Nota di G. de ANGELIS D'OSSAT, presentata dal Socio CAPELLINI.

L' amico prof. Palmarini, nell' estate 1895, mi procacciò l' onore di essere interpellato dal comune di Rapolano (Siena) sulla possibilità di riuscita di un pozzo artesiano da praticarsi nel piazzale, vicino al palazzo comunale, per fornire di acqua potabile gli abitanti, che ne sentono vivo bisogno. Il lavoro sarebbe stato eseguito dalla Società anonima italiana di terebrazione del suolo, rappresentata dal sig. Ghittoni Fioravante, con una trivella che non avrebbe potuto forare che rocce disgregate o poco coerenti.

Prima di accettare, procurai di cedere l' incarico all' ing. Lotti, che conosce perfettamente tutta la Toscana, avendola minutamente notomizzata con un' accurata analisi geologica e da questa essendo spesso assorto felicemente ad elevata sintesi. Poi mi sobbarcai solo per l' amichevole invito e per l' aiuto promessomi dal Lotti.

Recatomi sul posto fu mio primo pensiero rendermi conto dell' orografia locale, della costituzione litologica e della tettonica. Solo dopo questi studi preliminari si può procurare di investigare il regime idrografico esterno ed interno di una regione.