

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCXCVII.

1900

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME IX.

1° SEMESTRE.



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

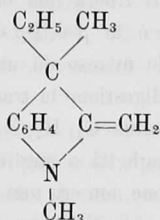
PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1900

Chimica. — *Nuove ricerche sull'azione dei ioduri alcoolici sugli indoli.* Nota di G. PLANCHER, presentata dal Socio G. CIAMICIAN.

Nel proseguire le ricerche sull'azione dei ioduri alcoolici sugli indoli che mi hanno portato l'anno scorso a definire la costituzione dei prodotti che si originano in questa reazione, ho avuto specialmente di mira di rimuovere le ultime difficoltà che si opponevano alla facile interpretazione di questo processo chimico (1).

Riferirò tra breve estesamente i risultati di queste ricerche, colla dettagliata descrizione delle numerose sostanze scoperte, che oltre colmare molte delle lacune che esistevano nella serie dei corpi in questione portano molta luce su tutto il campo; ma mi preme fin d'ora di dare qui relazione di alcuni fatti assai rimarchevoli che vengono a spiegare gli spostamenti di radicali che si verificano in talune di queste reazioni (2) rimandando la pubblicazione del resto a breve termine di tempo in attesa del completamento degli studi già inoltrati. Ho reso noto (3) che il ioduro di metile agendo a 120° sull' α -etil- β -metilindolo ingenera una base



la stessa cioè che nasce dalla metilazione dell'isomero α -metil- β -etilindolo e dalla etilazione dell' α - β -N-trimetilindolo. Di questa base fu stabilita bene la costituzione; e poichè essa ossidata dà luogo al β -etil- β -N-dimetil- α -indolinone, fu accertato che nella sua formazione dall' α -etil- β -metilindolo, il gruppo etilico aveva migrato dalla posizione α alla posizione β .

Un analogo spostamento fu osservato da me nell'azione del ioduro di metile sull' α -fenilindolo (4). Anche là il fenile aveva fatto lo stesso passaggio.

Non potendo ammettere che questo spostamento avvenisse nel passaggio dagli indoli alle indolenine che procede semplicemente dalla addizione del

(1) Questi Rendiconti, vol. VII, 1° sem., pag. 322. Gazz. Chim. it., 28-b, pag. 36.

(2) Ibidem, e Gazz. Chim. it., 28-b, pag. 375 e seg.; 28-b, pag. 394.

(3) Gazz. Chim. it., 28-b, pag. 389.

(4) Gazz. Chim. ital.

ioduro alcoolico al doppio legame indolico, nè nel passaggio dalle indolenine alle metilenindoline che si formano in modo assai piano dai pseudo-ammonii delle prime, ho presupposto che questi spostamenti trovassero la loro ragione nella temperatura piuttosto alta a cui avvengono le predette reazioni e nella durata del riscaldamento.

I. Lasciato per ora da parte il secondo caso, ho esaminato accuratamente il primo. Come ho a suo tempo reso noto il prodotto che si ottiene dai tre mentovati indoli, non si ha assolutamente puro, cosicchè tra i iodidati delle tre diverse provenienze non potei constatare una perfetta corrispondenza nei punti di fusione, e l'identità fu stabilita a mezzo della benzoilazione della base.

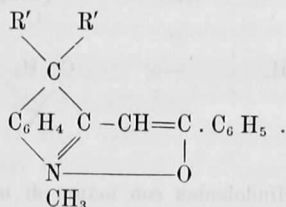
Probabilmente in questi casi si trovano commisti gli isomeri in modo che non ne risentono i dati analitici ma bensì le caratteristiche dei composti. Fu quindi mio primo obbiettivo la preparazione della β -etil- β .N-dimetil- α -metilenindolina per altra via, ed allo stato di purezza. A questo sono giunto in due modi: condensando il fenilidrazone del metiletilacetone e metilando il prodotto della condensazione; come pure condensando il metilfenilidrazone dello stesso chetone. Il fenilidrazone del metiletilacetone (3-metilpentan-2-one) bolle a 183-185° e 30 mm. di pressione o 198-200° e 75 mm. Condensato con cloruro di zinco alcoolico dà un clorozincato cui compete la composizione e la formola $(C_{12}H_{15}N)_2ZnCl_2$ che cristallizza dall'alcool in aghi e fonde a 200-202°, e trattato con alcali libera una base $C_{12}H_{15}N$ bollente a pressione ordinaria a 242-244°, che è la β -etil- β . α -dimetilindolenina. Il suo picrato fonde 152-153°, con acido nitroso dà un'ossima che fonde a 158-159° circa. Il ioduro di metile per digestione la trasforma nettamente nel iodidato di β -etil- β .N-dimetilmtilenindolina $C_{13}H_{17}N.HI$ il quale cristallizzato dall'alcool assoluto si separa in aghetti o pagliette che fondono a 244° decomponendosi. Questo punto di fusione non era mai stato raggiunto coi tre iodidati di origine indolica (1). La loro identità con quest'ultimo fu tuttavia stabilita liberando da esso la base e trasformandola nel noto benzoilderivato fusibile 119-120° (2). Il suo picrato fonde a 123-124° e si presenta in scagliette piuttosto sviluppate. Quello di origine indolica fu descritto come fusibile a 114°. Solo dopo numerosissime cristallizzazioni dall'alcool il suo punto di fusione potè essere innalzato di alcuni gradi e portato a 116-118°. Esso è però, quantunque meno puro, identico all'altro perchè con questo mescolato a parti uguali finamente, il suo punto di fusione rimase pressochè inalterato e la massa solidificata per raffreddamento tornò a fondere a 119° circa.

Nell'intento di eliminare le impurità dalla base indolica, l'ho trasformata nel benzoilderivato e ne ho tentata l'idrolisi; pur non avendo raggiunto lo scopo sono riuscito ad un importante risultato. Oltre ad un prodotto basico

(1) Gazz. Chim. it., 28-b, pag. 379, 381, 390.

(2) Idem, 28-b, pag. 380, 382, 390.

non puro, ho ottenuto acido benzoico e acetofenone che fu constatato per l'odore e trasformandolo nel suo fenilidrazone di Reisenegger (1) fondente a 105°. Questo fatto conferma la costituzione data da me ai benzoilderivati delle metilenindoline; solo che per ispiegare la loro stabilità al permanganato bisogna ammettere che essi possano esistere anche in una forma tantomera ciclica



Ciò può dirsi anche per gli acetilderivati.

Della base di origine indolica fu preparato anche l'acetilderivato che fonde a 85-86°. L'idrolisi di esso con acido cloridrico diluito non ha dato migliori risultati. Essa procede in modo non netto.

Il metilfenilidrazone dell'etilmetilacetone si forma stentatamente, bolle a 154-157° a 33 mm. Condensato, sia con cloruro di zinco alcoolico, sia con HI alcoolico dà la β -etil- β -N-dimetilmetilenindolina che fornisce il iodidrato fondente a 244° ed il picrato fusibile a 123-124°. Anche in questo caso la metilazione dell'indolenina e la condensazione del metilfenilidrazone, conducono alla stessa sostanza (2).

II. (3) Accertati i caratteri dei derivati più importanti della β -etil- β -N-dimetilmetilenindolina mi sono rivolto alla sintesi della sua isomera β - β -N-trimetiletildenindolina che avrebbe dovuto formarsi normalmente dall' α -etil- β -metilindolo. Anche questa base fu preparata come la prima per le due diverse vie, che hanno condotto all'identico risultato, dall'etilisopropilchetone (2. metilpentan-3-one). Il fenilidrazone dell'etilisopropilchetone bolle a 172-174° a 30 mm. Condensato con cloruro di zinco alcoolico esso dà α -etil- β - β -dimetilindolenina, e l' α -isopropil- β -metilindolo. L'indolo distilla a 175-177° e 30 mm. oppure a 288-290° a 755, e si solidifica nel raccoglitore; dà un picrato color mattone cupo che fonde a 165-166°.

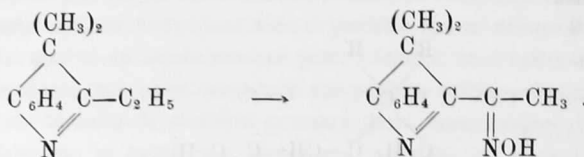
L'indolenina bolle a 129-130° a 25 mm. È solida, incolore, serbevole anche all'aria, se pura; cristallizza dal ligroino in prismetti o scaglie e fonde a 52-53°. Dà un picrato giallo chiaro fondente a 137-138° ed un iodidrato che fonde a 186°. L'analisi della base e dei suoi derivati e quelli dell'in-

(1) Ber., pag. 16-122.

(2) Gazz. Chim. it., 28-b, pag. 422 e seg.

(3) In parte delle ricerche seguenti sono stato aiutato dal sig. Aldo Bonavia.

dolo conducono alla stessa formula bruta $C_{12}H_{15}N$. Questa base trattata con acido nitroso dà un'ossima che fonde a 175° ed ha i caratteri di ossima chetonica. Questo è il primo caso tra i derivati aromatici della trasformazione di un etile in gruppo chetoossimico a mezzo dell'acido nitroso.

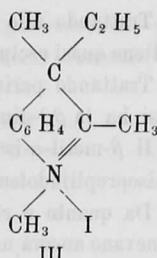
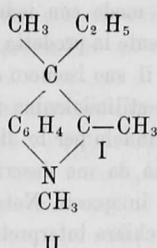
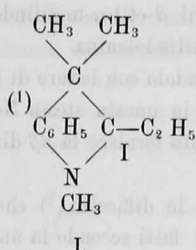


La α -etil- β , β -dimetilindolenina con ioduro di metile dà un iodometilato fusibile a 185 - 186° il quale all'analisi mostrò di avere la composizione $C_{13}H_{17}N.HI$. È cioè il iodidrato della β , β , N -trimetiletilidenindolina. Corrispondentemente alla sua natura, libera una base che ha tutti i caratteri delle alchilidenindoline e dà un picrato che fonde a 107 - 108° ed ha la composizione $C_{13}H_{17}N.C_6H_5(NO_2)_3.OH$.

Questo iodidrato si forma anche condensando con acido iodidrico in soluzione alcoolica il metilfenilidrazone dell'etilisopropilchetone. Esso dovrebbe essere identico a quello ottenuto da Piccinini per ulteriore metilazione della β , β , N -trimetilmetilenindolina; i punti di fusione dei picrati coincidono infatti, ma i punti di fusione dei iodidrati differiscono grandemente. Di ciò ci si può rendere ragione pensando che il iodidrato di Piccinini poteva contenere degli altri suoi isomeri per riscaldamento subito (1).

III. Ho detto che scaldando il iodidrato di β , β , N -trimetil α -etilidenindolina esso fonde a 186° ; questo fatto però si può osservare solo quando lo si scaldi in tubo affilato e rapidamente; appena fuso il composto torna a solidificare per fondere di nuovo sopra 200° . Ciò mi fece accorto che doveva essere avvenuta una trasformazione. Ripetei l'operazione su di una quantità discreta di iodidrato scaldando in tubo d'assaggio a bagno di acido solforico. Scaldando lentamente si arriva fino a 190° senza aver osservato che un leggero rammolimento verso 180° . I cristalli conservando la loro struttura esterna diventano perfettamente opachi e se si seguita a scaldarli fondono a 220° circa. La massa raffreddata viene sciolta in alcool assoluto e dopo poche cristallizzazioni si ottiene perfettamente pura. Si presenta sotto forma di aghi che fondono nettamente a 244° decomponendosi. Esso è identico, sotto ogni rapporto, al iodidrato di β -etil- β , N -dimetil- α -metilenindolina. L'analisi ha confermato la sua composizione $C_{13}H_{17}N.HI$. È avvenuta quindi la trasposizione seguente:

(1) Gazz. Chim. it., 28 a, pag. 187.



Con questo fatto resta spiegata la formazione della β -etil- β -N-dimetil- α -metilenindolina, dall' α -etil- β -metilindolo.

IV. Aggiungo qui un'altra reazione recentemente operata nella quale probabilmente avviene una trasposizione. L' α -isopropil- β -metilindolo trattato con ioduro di metile dovrebbe dare la β , β -N-trimetilisopropilidenindolina⁽²⁾; viceversa scaldato a 120° per due giorni dà come prodotto principale un iodidrato fusibile a 232° isomero di quello della β , β -N-trimetil- α -isopropilidenindolina, come dimostra la sua analisi concordante colla formola $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N.HI}$ ma differente nella costituzione. È probabile che anche qui il riscaldamento abbia operato la trasposizione del gruppo isopropilico alla posizione β .

Qui come nel primo caso abbiamo il passaggio mediante il riscaldamento da un composto poco stabile e fondente basso ad uno fondente più alto e più stabile, isomero del primo, ciò che avviene quasi sempre nelle trasposizioni operate col riscaldamento. È da notarsi anche questa regolarità che in tutti tre i casi osservati (vale a dire, quello della base dal fenilindolo e i due citati in questa Memoria) abbiamo la tendenza dei gruppi più pesanti a passare nel posto β vale a dire ad avvicinarsi dippiù al fenile.

V. In altra parte delle mie ricerche ho inteso di provare che qualora si operi a bassa temperatura coi ioduri alcoolici sugli indoli α - β disostituiti secondari, si formano sempre direttamente ed in modo quasi quantitativo i iodidrati delle indolenine, senza formazione di indolo terziario e senza trasposizioni, cosicchè si può dire che avviene semplicemente l'addizione del ioduro alcoolico al doppio legame dell'indolo, come ho altrove dichiarato⁽³⁾.

A ciò sono riuscito ed ho trovato modo così di rendere maggiormente accessibili allo studio le indolenine per le quali occorre prima chetoni assai costosi e di difficile preparazione.

Così: scaldando per 6 ore a 60-85° il α - β -dimetilindolo con ioduro di etile, si ottiene la β -etil- β - α -dimetilindolenina descritta in questa Nota, e dimetilindolo inalterato.

(1) È assai probabile che i jodidrati di queste basi invece della struttura corrispondente alle formole I e II, abbiano la struttura ammonica (III).

(2) Gazz. Chim. it., 28-b, pag. 432.

(3) Questi Rendiconti, vol. VII, 1° sem., pag. 321.

Trattando allo stesso modo con ioduro di metile il β -etil- α -metilindolo, si ottiene quasi esclusivamente la predetta β -etil- β - α -metilindolenina.

Trattando parimenti il suo isomero α -etil- β -metilindolo con ioduro di metile si ha la $\beta\beta$ -dimetil- α -etilindolenina pare descritta in questa stessa Nota.

Il β -metil- α -isopropilindolo per lo stesso trattamento fornisce la $\beta\beta$ -dimetil- α -isopropilindolenina già da me descritta (1).

Da quanto è riferito in questa Nota risulta che le difficoltà (2) che si opponevano ancora ad una chiara interpretazione di certi fatti secondo la nuova formola proposta per questi alcaloidi indolici sono tolte.

Per quanto alla prima la stabilità dei C-benzoilderivati verso il permanganato è spiegata ammettendo come ho fatto che possano esistere in forma ciclica; le reazioni citate nella seconda sono da paragonarsi a quelle che si possono operare sul $-\text{CH}_3-$ compreso fra due gruppi negativi come sarebbe quello dei dichetoni ecc. Della terza è già stata fatta parola in una mia Nota precedente (3), e la trasformazione di un $-\text{CH}_3$ di un composto aromatico, in gruppo aldossimico, non è più un caso unico, quantunque sia stato il primo del genere osservato. Angeli e Angelico infatti hanno fatto l'interessante scoperta che il nitrito d'amile in presenza di etilato sodico converte il *p*-nitrotoluolo in *p*-nitrobenzaldossima (4). Il 4° ed il 5° fatto sono chiariti in questa Nota.

A spiegare poi la mobilità degli idrogeni del metilene della $\beta\beta$.N-trimetil- α -metilindolina che per successiva metilazione vengono sostituiti, dando la $\beta\beta$.N-trimetiletilidenindolina e la $\beta\beta$.N-trimetilisopropilidenindolina, e l'azione del cloruro di fenildiazonio sulla medesima base, servono bene i fatti trovati da Henrich (5) che ha operato le stesse reazioni sull'etere glutaconico $\text{COO}(\text{C}_2\text{H}_5) \cdot \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{COO}(\text{C}_2\text{H}_5)$ sostituen-

(*)

done l'idrogeno metilenico (*) con uno e con due metili e col residuo $-\text{N} = \text{N} - \text{C}_6\text{H}_5$. Il caso non è perfettamente analogo, ma persuade che il doppio legame può favorire in certi casi la mobilità dell'idrogeno.

Le mie ricerche hanno poi posto in sodo che i nuclei pirrolici oltre che nella forma ordinaria possono reagire secondo la formola tantomera I.

Ciò avviene per successiva addizione dei ioduri alcoolici al doppio legame e eliminazione di idracidi; ma che questo possa avvenire anche con altri mezzi, lo provano le ricerche di Angeli e Spica (6) che dimostrano che alcuni nitroso-indoli e pirroli sono indolonepirrrolonossime.

(1) Gazz. Chim. it. 28-b, pag. 430.

(2) Questi Rendiconti, vol. VII, 2° sem., pag. 321.

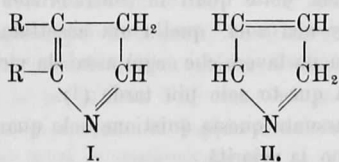
(3) Gazz. Chim. it., 28-b, pag. 417.

(4) Questi Rendiconti VIII, 2° sem., pag. 32.

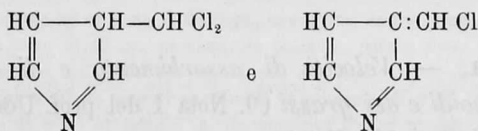
(5) Wiener Monatshefte, VIII, 2° sem., pag. 459.

(6) Questi Rendiconti, VIII, 1° sem., pag. 219.

È probabile, inoltre, che ciò che non si verifica negli indoli si possa verificare nei pirroli, che cioè essi presentino un'altra forma tantomera II.



ed è verosimile che alla trasformazione del pirrolo in cloropiridina a mezzo del cloroformio preceda la formazione di prodotti intermedi



su di che ho istituite ricerche, e intendo occuparmi.

Alla mia contesa di priorità per la nuova costituzione data agli alcaloidi indolici, K. Brunner fa delle opposizioni alle quali io qui brevemente rispondo. La mia sintesi della base di Fischer per l'intermedio della trimetilindolenina⁽¹⁾ ha lo stesso significato costituzionale di quella che egli ha dopo eseguito. I fatti pubblicati in questa Nota dimostrano che le due vie conducono alla stessa meta.

Nella Nota in cui annunciò le due formole, che cosa ha egli eseguito che io non avessi già annunciato nella noticina della *Chemiker Zeitung* ⁽²⁾? In essa, questi alcaloidi sono chiamati non semplicemente diidrochinoline ma *cosidette diidrochinoline*. In essa è detto che mi riserbavo di trarre dalle mie esperienze le deduzioni teoriche in una Nota più estesa; da ciò doveva risultare chiaro che le mie opinioni in proposito erano cambiate e se davo là alle indolenine un nucleo azotato di cinque atomi, era chiaro che intendevo darlo anche alle metilenindoline, per le quali alcune reazioni citate in principio alla stessa Nota preliminare dimostravano che dovevano avere lo stesso nucleo. Io ho sperato allora di potere lavorare indisturbato e rimuovere le difficoltà di cui ho fatto parola.

Il dott. Piccinini di questo laboratorio anche dopo la mia comunicazione ha pubblicato, è vero, una Nota ⁽³⁾ in cui si parla ancora di diidrochinoline dagli indoli, ma lo ha fatto perchè pur volendo pubblicare fatti da lui scoperti, non ha voluto togliermi di annunciare per primo le nuove idee che si erano venute maturando in questo campo.

⁽¹⁾ *Chemiker Zeitung*, 22, pag. 37, 38.

⁽²⁾ *Chem. Zeitung*, 22, pag. 38.

⁽³⁾ *Gazz. Chim. it.*, 28-a, pag. 187.

La prova sperimentale della nuova formola era già nelle mie esperienze; pubblicando (1) le quali per esteso, non ho come Brunner lasciata la scelta tra due formole (2), una delle quali in contraddizione coi fatti osservati, ma mi sono deciso per una sola, quella ora accettata; e ad essa ho dato l'appoggio definitivo in un lavoro che seguì assai da vicino, col Bettinelli (3), mentre Brunner faceva questo solo più tardi (4).

Il Brunner si è assunta questa quistione solo quando io l'aveva risolta, ed è perciò che reclamo la priorità.

I risultati delle mie ricerche verranno pubblicati fra breve in esteso nella Gazzetta Chimica Italiana.

Fisiologia. — *Velocità di assorbimento e di assimilazione degli albuminoidi e dei grassi* (5). Nota I del prof. UGOLINO MOSSO, presentata dal Socio A. MOSSO.

Per istudiare in qual modo le sostanze albuminoidi, ingerite, producano calore, mi sono servito delle uova, e della carne di vitello, che contengono rispettivamente il 13 ed il 20 % di albumina. Le sostanze albuminoidi, nel canale alimentare e nell'economia, si comportano in modo diverso dagli idrati di carbonio: esse si trasformano in prodotti solubili sotto l'azione dei succhi digerenti, e per la via dei capillari sanguigni e dei linfatici attraversano la mucosa, e si trovano nel sangue sotto forma di albumina circolante. Questa, arrivata nei tessuti, subisce delle graduali trasformazioni e si rende propria agli atti vitali, oppure si organizza per provvedere ai bisogni futuri dell'organismo. L'albumina degli alimenti, e quella che fa parte integrante dei tessuti, per produrre l'energia si trasforma in una serie di prodotti intermediari, con reazioni che sviluppano del calore prima ancora di subire l'azione dell'ossigeno: sono le trasformazioni isomeriche, gli sdoppiamenti, le fissazioni ed eliminazioni degli elementi dell'acqua, le combinazioni ecc. L'ossigeno ossiderebbe i composti già semplificati della molecola dell'albumina, e li trasformerebbe in urea. Nelle ossidazioni dell'albumina si produce, secondo alcuni, un composto non azotato, come il glucosio, che finirebbe per essere bruciato ed eliminato sotto forma di acqua ed acido carbonico. Per ora non è possibile assegnare a ciascuna di queste molteplici ope-

(1) Ber. XXI, pag. 1488 e seg.

(2) Ber. XXI, pag. 614.

(3) Questi Rendiconti, VII, 1° sem., pag. 369.

(4) Ber. XXI, pag. 1943.

(5) Lavoro eseguito nel Laboratorio di Farmacologia sperimentale della R. Università di Genova, in continuazione delle esperienze riferite nella Nota antecedente.