



RENDICONTI DELLA R. ACCADEMIA DEI LINGEI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali

Estratto dal vol. VIII, 1° sem., serie 5ª, fasc. 2ª. -- Seduta del 22 gennaio 1899.

STEREOMERIA DELLE DESMOTROPOSANTONINE

E DEGLI ACIDI SANTONOSI

NOTA

DI

A. ANDREOCCI



R. ACCADEMIA DEI LINGEI

Concorso al PREMIO *Reale*

Per *la Chirurgia*

Scadenza *31 Dic.* 189*9*

447

34



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINGEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1899

R. ACCADEMIA DEI LINCEI

GIUDICIO DI PREMIO

1921

1921

1921

Chimica. — *Stereoisomeria delle desmotroposantonine e degli acidi santonosi* (1). Nota preliminare di A. ANDREOCCI, presentata dal Socio S. CANNIZZARO.

La costituzione chimica delle desmotroposantonine e quella degli acidi santonosi, già dimostrate e confermate, permettono di prevedere, secondo la teoria di Van't Hoff e Le Bel, il numero delle possibili modificazioni stereoisomere relative, e di porre in rilievo qualche relazione dipendente dalla configurazione nello spazio. Tanto più che ora, colle due nuove desmotroposantonine (2), per ciascuno dei quattro noti acidi santonosi esiste una corrispondente forma desmotropica, o fenolica, della santonina.

Colla presente Nota preliminare intendo iniziare lo studio della stereoisomeria di queste sostanze, e quantunque preveda le grandi difficoltà che presenta l'argomento, pure confido che un giorno le desmotroposantonine e gli acidi santonosi potranno offrire un esempio evidente d'isomeria ottica per le sostanze cicliche a più carboni asimmetrici.

Prima parlerò di alcune ricerche aventi lo scopo di stabilire se veramente nel gruppo della santonina esistono modificazioni attive risultanti dall'unione di due isomeri ottici non antipodi, cioè quelle modificazioni che io prevedi e chiamai *racemi parziali*.

Io ritenni che l'acido desmotroposantonoso e la desmotroposantonina (fus. a 260°) se da un lato per il rispettivo numero di carboni asimmetrici e per quello limitato degli isomeri conosciuti, trovavano, come lo trovano ancora, un posto fra le modificazioni isomeriche attive prevedibili dalla teoria, dall'altro canto, per alcuni fatti che allora enumerai, non esclusi la possibilità che le dette sostanze possano, come i racemi, risultare dall'unione di due stereoisomeri, però per compensazione dell'attività ottica di un solo dei carboni asimmetrici in essi contenuti (3).

Più tardi il Dott. L. Francesconi per spiegare l'isomeria di due acidi tricarbossili $C^{10}H^{16}O^6$, derivati da successive trasformazioni dell'acido santonico, indicò per *racemo attivo* uno dei due isomeri (4).

(1) Lavoro eseguito nel Laboratorio di chimica farmaceutica di Catania.

(2) A. Andreocci e P. Bertolo, *Sopra due altre desmotroposantonine*. (R. Acc. dei Lincei. Rend. 1898, serie 5ª, vol. VII, 2º sem., pag. 318).

(3) A. Andreocci, *Sui quattro acidi santonosi e sopra due nuove santonine*. R. Acc. dei Lincei, Atti della classe di Scienze fisiche ecc., 1895, serie 5ª, vol. II. — *Sopra i quattro acidi santonosi*. Gazz. chim. ital., 1895, vol. 1º, pag. 558.

(4) L. Francesconi, R. Acc. Lincei, Rendiconti 1896, serie 5ª, vol. V, 2º semestre, pag. 220.



Ora ottengo un nuovo individuo cristallino per fusione e successiva cristallizzazione dall' alcool, o per semplice cristallizzazione, della miscela di due acetildesmotroposantonine $C^{15}H^{17}O^2-O.C^2H^3O$, stereoisomere, cristallizzate in prismi sottili, od in aghi, solubili colla stessa facilità nei solventi organici, però una destrogira e fusibile a 156° (1) e l'altra levogira e fusibile a 154° (2), e non appartenenti alla medesima coppia di antipodi, anche per la diversa intensità del loro potere rotatorio.

L'acetil derivato doppio che risulta da questa miscela è invece cristallizzato in grossi prismi lucenti, fonde a 142° ed è meno solubile in acido acetico dei suoi componenti.

È levogiro ed ha un potere rotatorio specifico corrispondente alla metà della somma algebrica di quello dei due acetil derivati che lo compongono, come risulta dalle seguenti osservazioni, fatte alla medesima temperatura, adoperando come solvente l'acido acetico glaciale.

	Concentrazione della soluzione per % (in vol.)	Potere rotatorio specifico per $(\alpha)_D^{20}$
Acetil derivato fusibile a 154° (levogiro)	10,00	— 119,0
Acetil derivato fusibile a 156° (destrogiro)	10,00	+ 93,6
Acetil derivato fusibile a 142° (doppio e levogiro) . .	7,76	— 12,8

Inoltre l'acetil derivato doppio sciolto in acido acetico diluito e trattato a caldo con una piccola quantità di acido solforico, per distacco dell'acetile, genera la miscela delle due desmotroposantonine dalle quali provengono i due acetilderivati componenti.

La detta miscela è facilmente separabile per cristallizzazione dall' alcool o dall'acido acetico; si depone prima la desmotroposantonina destrogira, fusibile a 260° , che è meno solubile (3) e poi l'altra levogira fusibile a 194° (4). Invece la racemo acetildesmotroposantonina inattiva (5), fusibile a 146° , risultante dall'unione delle due acetildesmotroposantonine antipode e fusibili a 154° (6), decomposta sia con idrato potassico (7) e sia, come più tardi ho voluto ripetere, con acido solforico in soluzione acetica, genera la racemo desmotro-

(1) A. Andreocci, Gazz. chim. ital., 1893, vol. II, pag. 475.

(2) A. Andreocci e P. Bertolo, R. Acc. dei Lincei, Rendiconti 1898, serie 5^a, vol. VII, 2^o sem., pag. 318.

(3) A. Andreocci, Gazz. chim. ital., 1893, vol. II, pag. 469.

(4) A. Andreocci e P. Bertolo, loco citato.

(5) La soluzione di questo racemo in acido acetico glaciale e con una concentrazione al 10,328 per % (in vol.) è inattiva.

(6) A. Andreocci e P. Bertolo, loco citato.

(7) A. Andreocci e P. Bertolo, loco citato.

posantonina fusibile a 198°, che non si sdoppia per cristallizzazione dall'alcool, o dall'acido acetico.

Prescindendo dal fatto che l'acetildesmotroposantonina, fusibile a 142° è in soluzione attiva sul piano della luce polarizzata, io ritengo che questo composto cristallograficamente non sia nè la miscela di due semplici forme, e nemmeno sia analogo ai pseudoracemi, definiti recentemente da Kipping e Pope (1) come individui che hanno la stessa forma cristallina dei componenti e che fondono alla stessa temperatura di questi, quando sotto il punto di fusione non si trasformano in racemi. Piuttosto mi sembra che il detto acetilderivato doppio e attivo deve essere considerato per un *racemo parziale*, perchè, al pari dei racemi, risulta dalla fusione di quantità equimolecolari di due isomeri ottici, che quantunque non siano della medesima coppia di antipodi, pure deviano il piano della luce polarizzata in senso contrario e si rassomigliano perfettamente in alcune proprietà; inoltre, come i racemi, si distingue dai suoi componenti per l'apparenza cristallina del tutto diversa ed anche per il punto di fusione e la solubilità.

L'esistenza di questo derivato acetilico doppio e attivo, anche se cristallograficamente non potrà considerarsi per un racemo, merita attenzione perchè ci mostra che sono possibili nel gruppo della santonina, delle forme *doppie attive* ben definite, oltre le *doppie inattive* che generalmente si prevedono dalla teoria (2).

Però con ciò oggi non intendo voler dimostrare che quei derivati della santonina da me ritenuti, con molta riserva, anche per racemi parziali, lo sono realmente, nè tanto meno voglio sostenere che la forma doppia attiva può generarsi in tutti i casi prevedibili e trasmettersi, come la racemia, ad una serie di termini ottenuti per successive modificazioni intorno ai carboni asimmetrici. Anzi la formazione dell'acetildesmotroposantonina doppia e attiva, risultante da due isomeri ottici così simili, e la sua scissione in due desmotroposantonine, fa supporre che tal genere di forme doppie sia un caso poco frequente.

Io confido che cristallograficamente si potrà decidere se una data sostanza attiva ed a più carboni asimmetrici, quando non è noto il suo rispettivo antipode, è una forma doppia, o semplice.

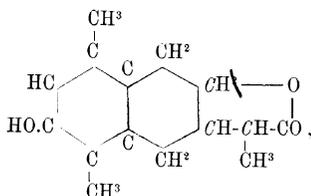
Intanto io seguirò a considerare l'acido desmotroposantonoso, la desmotroposantonina (fus. a 260°) ed i loro derivati come forme semplici, finchè non sarà dimostrato il contrario, anche per rendere momentaneamente più

(1) *Ueber Racemie und Pseudoracemie* (Zeitschrift für Krystallographie und Mineralogie von P. Groth. B. XXX, H. V, S. 443).

(2) Mi riservo di ritornare su questo argomento, quando potrò corroborarlo della parte cristallografica e di altre ricerche sul miscuglio e non equimolecolare, dei due componenti, che costituiscono l'acetildesmotroposantonina fusibile a 142°, cristallizzato frazionatamente in vari solventi.

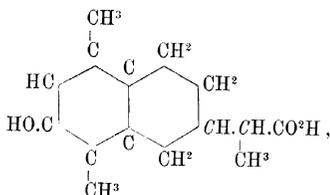
facile il compito, che mi son proposto di svolgere relativamente alla stereo-
isomeria delle desmotroposantonine e degli acidi santonosi.

La costituzione delle desmotroposantonine.



contenendo tre carboni asimmetrici e non simili, fa prevedere 8 isomeri ottici
attivi, formanti 4 coppie di antipodi e le rispettive 4 modificazioni race-
miche sdoppiabili.

Siccome nella riduzione delle desmotroposantonine il carbonio asimme-
trico legato all'ossigeno lattonico, si trasforma in metilene, così avremo un
numero più limitato d'isomeri per gli acidi santonosi,



corrispondendo a 2 carboni asimmetrici, 4 isomeri attivi, formanti due coppie
di antipodi, e 2 modificazioni racemiche sdoppiabili.

Come si vede in teoria, il numero degli acidi santonosi possibili è la
metà di quello delle possibili desmotroposantonine.

Invero se dei tre carboni asimmetrici delle desmotroposantonine, si rap-
presentano con A e B, quelli che si conservano tali negli acidi santonosi;
con C quello che invece diviene simmetrico, e se si ritiene A più attivo
di B; e se con i segni + e — si indica il senso della deviazione (destra
o sinistra) che ogni aggruppamento asimmetrico esercita isolatamente sul
piano della luce polarizzata, sembrerebbe dal seguente quadro, che ogni acido
santonoso dovesse derivare dalle due desmotroposantonine verticalmente so-
vrastanti. Cosa che non può per ora asserirsi, perchè per ognuno dei tre acidi
santonosi attivi si conosce soltanto una corrispondente desmotroposantonina.

che è poi di segno contrario, ed inoltre non si sa se i carboni A e B conservano negli acidi santonosi il segno che avevano nelle corrispondenti desmotroposantonine.

Quadro delle possibili modificazioni isomeriche attive delle desmotroposantonine e degli acidi santonosi.

	Modificazioni aventi il carbonio A dello stesso segno del carbonio B		Modificazioni aventi il carbonio A di segno contrario al carbonio B	
	1	2	5	6
Desmotroposantonine.	I coppia $\left\{ \begin{array}{l} +A \\ +B \\ +C \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{l} -A \\ -B \\ -C \end{array} \right\}$	III coppia $\left\{ \begin{array}{l} +A \\ -B \\ +C \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{l} -A \\ +B \\ -C \end{array} \right\}$
	II coppia $\left\{ \begin{array}{l} +A \\ +B \\ -C \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{l} -A \\ -B \\ +C \end{array} \right\}$	IV coppia $\left\{ \begin{array}{l} +A \\ -B \\ -C \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{l} -A \\ +B \\ +C \end{array} \right\}$
Acidi santonosi.	I coppia $\left\{ \begin{array}{l} +A \\ +B \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{l} -A \\ -B \end{array} \right\}$	II coppia $\left\{ \begin{array}{l} +A \\ -B \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{l} -A \\ +B \end{array} \right\}$

Si conoscono i seguenti acidi santonosi:

Acido destrosantonoso (fus. a 180°) con potere rot. spec. in alcool, per $(\alpha)_D$ di + 74°8

Acido levosantonoso (fus. a 180°) con potere rot. spec. in alcool per $(\alpha)_D$ di — 74°4.

Acido racemosantonoso (fus. a 153°).

Acido desmotroposantonoso (fus. a 175°) con potere rot. spec. in alcool, $(\alpha)_D$ di — 53°3.

Gli acidi santonosi destro e levo, essendo identici in tutte le proprietà, eccettuato il senso col quale deviano il piano della luce polarizzata, ed avendo un potere rotatorio maggiore dell'acido desmotroposantonoso, devono corrispondere alle modificazioni 1 e 2, che nel quadro formano la I^a coppia di acidi santonosi antipodi, cioè quelle che hanno il carbonio A dello stesso segno del carbonio B. L'acido racemo santonoso, che dai due detti acidi deriva, naturalmente è la modificazione inattiva sdoppiabile di questa stessa coppia di antipodi.

L'acido desmotroposantonoso sarebbe l'unico rappresentante della II^a coppia di antipodi, cioè corrisponderebbe alla modificazione 4, che ha il car-

bonio A di segno contrario al carbonio B, nella quale prevale l'attività di A, che abbiamo supposto maggiore di quello del carbonio B.

Quindi per completare la serie degli acidi santonosi stereoisomeri relativi mancherebbe l'acido destro desmotroposantonoso, corrispondente alla modificazione 3. ed il rispettivo racemo.

Si conoscono le seguenti desmotroposantonine:

Levodесmotroposantonina (fus. a 194°) con $(\alpha)_D = a - 139^{\circ}.0$

Isodesmotroposantonina (fus. a 189°.90) con $(\alpha)_D = a + 128^{\circ}.8$.

Racemo desmotroposantonina (fus. a 198°).

Desmotroposantonina (fus. a 260°) con $(\alpha)_D = a + 110^{\circ}.3$.

Dalla I^a deriva l'acido destrosantonoso (fus. a 180°); dalla II^a l'acido levosantonoso (fus. a 180°); dalla terza l'acido racemosantonoso (fus. a 153°) e dalla IV^a l'acido desmotroposantonoso (fus. a 175°).

Non è ancora il caso di precisare a quale delle 8 modificazioni attive possibili corrisponde ciascuna delle tre desmotroposantonine attive; poichè mancano molti termini e soprattutto è necessario di stabilire se l'isodesmotroposantonina è l'antipode della levodesmotroposantonina, oppure questi due isomeri appartengono a due coppie di antipodi. In favore della prima supposizione abbiamo i seguenti fatti: 1°. I due isomeri per riduzione conducono a due acidi santonosi antipodi; 2° per azione del joduro di etile e dell'alcolato sodico danno due etil desmotroposantonine antipodi; 3° coll'anidride acetica formano due acetil derivati antipodi, il di cui racemo saponificato conduce ad una desmotroposantonina inattiva. Invece in favore della seconda supposizione abbiamo, come è già stato notato, che fra le due desmotroposantonine esistono differenze, invero piccole: nel punto di fusione, nell'apparenza cristallina e nell'intensità del potere rotatorio.

Sperando di potere decidere questa questione, ho voluto riottenere le due desmotroposantonine dai loro acetilderivati, ricristallizzati più volte dall'acido acetico glaciale (ove sono molto solubili) per averli perfettamente puri; ed ho creduto conveniente per distaccare l'acetile di non usare l'idrato potassico che apre anche il legame lattonico, ma invece impiegare una piccola quantità di acido solforico in soluzione idroacetica (1); acciòchè l'idrolisi avvenga nel modo più blando, possibilmente senza determinare lo spo-

(1) Alla soluzione di 1 p. di acetilderivato in 8 p. di acido acetico glaciale e bollente, poi diluita con 16 p. di acqua e riscaldata all'ebollizione, si aggiunge 1 p. di acido solforico (90%) diluito con p. 2 di acqua e p. 2 di acido acetico glaciale. Si continua a fare bollire per alcuni minuti. Per raffreddamento si depono la più gran parte della desmotroposantonina prodotta, ed il rimanente si può separare per neutralizzazione del liquido con carbonato sodico.

stamento dei gruppi intorno ai carboni asimmetrici, che per l'appunto fanno tutti parte dell'anello lattonico.

Anche usando queste precauzioni, ho riottenuto le desmotroposantonine coi loro punti di fusione primitivi; cioè quella destrogira, che viene dall'acetil isodesmotroposantonina, fonde a $189-90^{\circ}$ e l'altra levogira, che proviene dall'acetil levodesmotroposantonina, fonde a $194-95^{\circ}$. Per cui si potrebbe supporre che le due desmotroposantonine non appartengono alla medesima coppia di antipodi, quantunque generino due acetil-derivati e dai medesimi si riottengono che sono, eccettuato il senso del potere rotatorio, assolutamente identici in tutte le proprietà. Però intendo pronunciarmi in proposito quando avrò potuto rideterminare il potere rotatorio delle due desmotroposantonine ad una temperatura superiore a quella dell'ambiente usando un tubo molto lungo per compensare la piccola solubilità di queste sostanze nei solventi, e quando le mie conclusioni saranno anche confermate dallo studio cristallografico.

40716



