



RENDICONTI DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali

Estratto dal vol. VII, 2° sem., serie 5ª, fasc. 11°. — Seduta del 4 dicembre 1898.

SOPRA
DUE ALTRE DESMOTROPOSANTONINE

NOTA

DI

A. ANDREOCCI e di P. BERTOLO



R. ACCADEMIA DEI LINCEI	
Concorso al PREMIO <i>Neale</i>	
Per <i>la Chimica</i>	
Seduta <i>31 Dic.</i>	189 <i>9</i>
N. <i>447</i>	<i>33</i>

ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCI

1898

INDICAZIONE DELLA BIBLIOTECA DI

DELLA UNIVERSITÀ DI TORINO

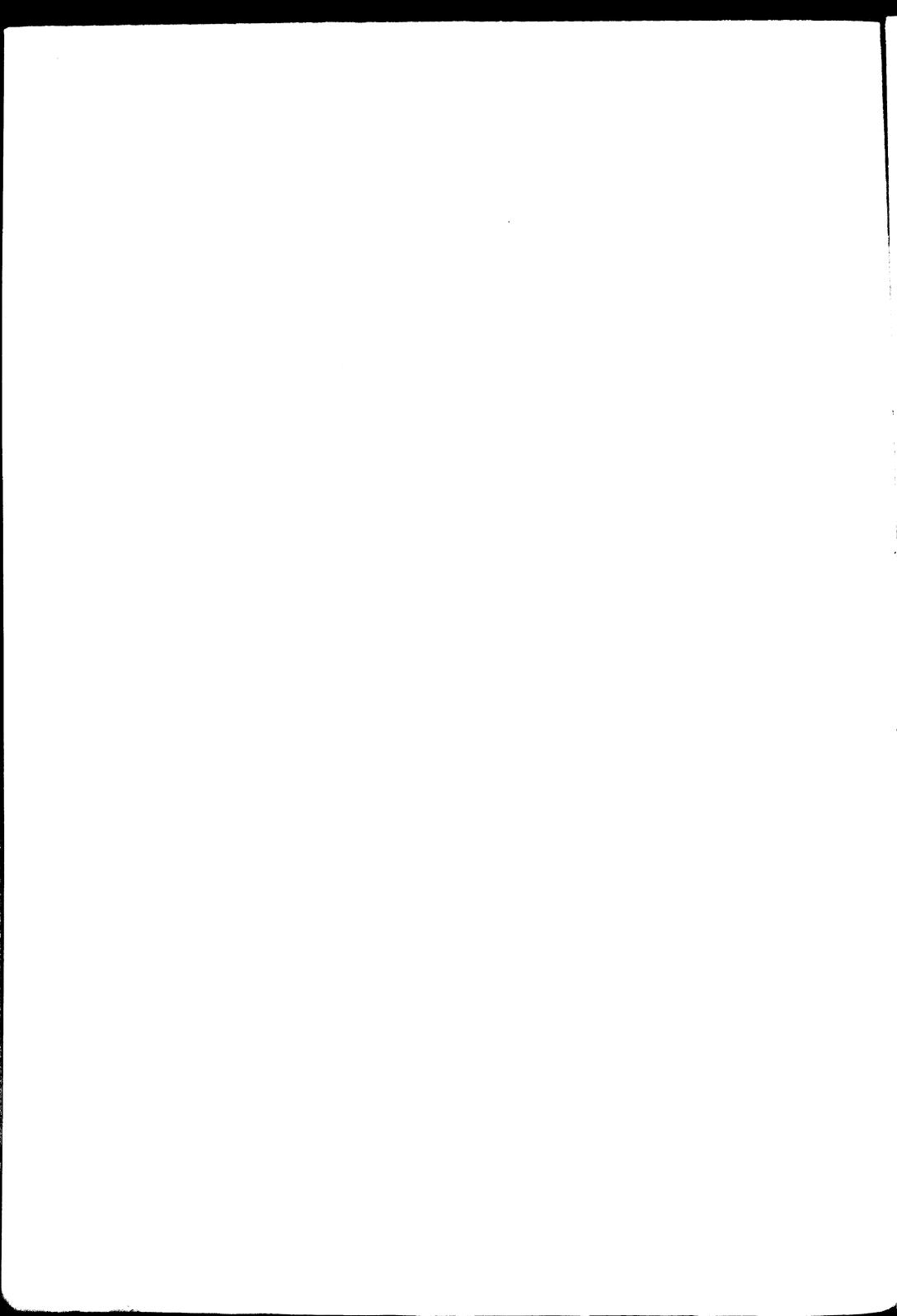
DELLA BIBLIOTECA DI

DELLA BIBLIOTECA DI

R. ACCADEMIA DEL LINGUAGGIO	
CORSO AL FRESCO	
L. 188	

DELLA BIBLIOTECA DI





Chimica. — *Sopra due altre desmotroposantonine* (1). Nota di
A. ANDREOCCI e di P. BERTOLO, presentata dal Socio CANNIZZARO.

La *desmotroposantonina*, $C^{15}H^{18}O^3$, fusibile a 260° , che devia a destra il piano della luce polarizzata, con un potere rotatorio specifico di 110° , fu ottenuta per azione dell'acido cloridrico, o dell'acido bromidrico, sulla santonina (2). I due idracidi prima si addizionano alla santonina e poi se ne distaccano determinando la desmotropia dell'ossigeno cetone in ossidrilie terziario e fenico (3). L'attitudine della santonina di addizionarsi agli acidi energici e concentrati, supposta pel forte potere rotatorio della santonina negli acidi cloridrico e bromidrico (4), fu confermata col nitrato di santonina, $C^{15}H^{18}O^3 \cdot HNO^3$ (5).

L'*isodesmotroposantonina* $C^{15}H^{18}O^3$ fusibile a 189° , che devia a destra di 129° , fu ottenuta dalla desmotroposantonina trattata con potassa caustica a 210° (6).

Le due desmotroposantonine ridotte, con acido acetico e polvere di zinco, danno rispettivamente i due acidi levogiri $C^{15}H^{20}O^3$: *desmotroposantonoso*,

(1) Lavoro eseguito nel Laboratorio di chimica-farmaceutica della R. Università di Catania nell'ottobre 1898.

(2) A. Andreocci, Rend. Acc. Lincei (1893), serie 5^a, vol. II, 1^o sem., pag. 328 e 494.

(3) A. Andreocci, Gazz. chim. ital. (1893), vol. XXIII, parte 2^a, pag. 474.

(4) Il potere rotatorio specifico della santonina in *cloroformio*, per $(\alpha)_D$, è -171° (G. Carnelutti, e R. Nasini, Gazz., (1880), vol. X, pag. 526). In *alcool assoluto* è -173° ; in *acido cloridrico*, al 38 %, -340° ; ed in *acido bromidrico*, d. 1,58, -346° (A. Andreocci, Atti Acc. Lincei, Classe scienze fisiche (1895), anno CCXCII, serie 5^a, vol. II, ecc. Gazz. (1895), vol. XXV, parte 1^a, pag. 465).

(5) A. Andreocci, Rend. (1896), serie 5^a, vol. V, 2^o sem., pag. 309.

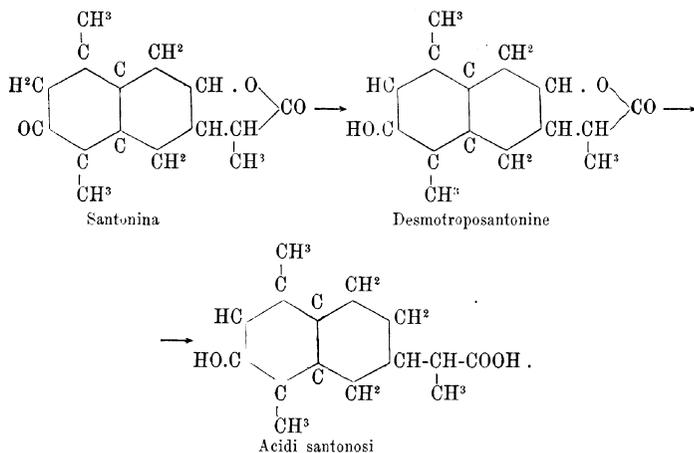
(6) A. Andreocci, Rend. (1893), serie 5^a, vol. II, 2^o sem., pag. 175.

fusibile a 175°, che devia il piano della luce polarizzata di $-53^{\circ},3$ (1); e *levo-santonoso*, fusibile a 179-180°, con potere rotatorio di $-74^{\circ},4$ (2).

L'acido *levo santonoso* è l'isomero enantiomorfo del già noto acido *de-astro santonoso*, fus. a 179-80°, col pot. rot. di $+74^{\circ},8$ (3); infatti unito a questo dà il *racemo* (4), che è identico all'altro, già noto, acido *santonoso inattivo*, fus. a 153° (5).

Uno di noi (6), con fatti numerosi, e considerazioni teoretiche, stabili con tutta evidenza la stereoisomeria fra gli ultimi tre acidi santonosi ricordati; ritenne l'acido desmotroposantonoso per un quarto loro stereoisomero; considerò isomeri ottici anche le due desmotroposantonine, ne previde le corrispondenti agli acidi santonosi destro e racemo, come previde l'isomero enantiomorfo dell'acido desmotroposantonoso; e dimostrò la costituzione di questi composti e dei loro derivati. Infine tali studi messi in relazione con quello sul paradimetilnaftolo (7) confermarono, in un modo diretto, la formola data alla santonina da Cannizzaro.

Le seguenti formole di costituzione rilevano le relazioni della santonina colle desmotroposantonine e cogli acidi santonosi:



(1) A. Andreocci, Rend. serie 5^a, vol. II, 1^o sem, pag. 496.

(2) A. Andreocci, Rend. serie 5^a, vol. II, 2^o sem, pag. 179.

(3) S. Cannizzaro e G. Carnelutti, Gazz. (1882), vol. XII, p. 393; A. Andreocci, Gazz. (1895), vol. XXV, parte 1^a, p. 484.

(4) A. Andreocci, Rend. serie 5^a, vol. II, 2^o sem, pag. 180.

(5) S. Cannizzaro e G. Carnelutti, loc. cit. pag. 400.

(6) A. Andreocci, Gazz. vol. XXIII, parte 2^a, pag. 468; vol. XXV, parte 1^a, pag. 452, ed Atti Acc. Lincei 1895, serie 5^a, vol. II.

(7) S. Cannizzaro ed A. Andreocci, *Sulla costituzione del dimetilnaftol proveniente dalla scomposizione degli acidi santonosi*. Atti Acc. Lincei, Mem. classe fisiche, ecc. serie 5^a, vol. II; Gazz. (1896), vol. XXVI, parte 1^a, p. 13.

Abbiamo creduto interessante di riprendere lo studio dell'azione degli acidi sulla santonina, tanto per determinare l'influenza sul potere rotatorio e possibilmente isolare i prodotti di addizione, quanto colla speranza di ottenere qualcuno degli stereoisomeri prevedibili in teoria delle due desmotroposantonine.

Le nostre prime ricerche hanno stabilito che il potere rotatorio della santonina anche negli acidi ortofosforico, solforico e nitrico è molto più forte di quello in solventi neutri, come risulta dal seguente specchio (1).

SOLVENTE	Concentrazione della soluzione per % in vol.	Temperatura	Lunghezza del tubo mm.	Deviazione osservata per (D) _D	Potere rotatorio specifico	Annotazioni
Acido ortofosforico, dens. 1,697	3.0014	27°	220	— 21° 46'	— 325°	La diminuzione del potere rotatorio della soluzione in acido ortofosforico è dovuta alla trasformazione della santonina in altri composti, dei quali già ne abbiamo separato uno ben cristallizzato, che sarà oggetto di ulteriori ricerche. L'acido solforico modifica la santonina prima di discioglierla, il che fa ritenere non difficile la separazione del prodotto di addizione.
Idem dopo 40 ore	3.0014	27	220	— 15. 00	— 227	
Acido solforico, dens. 1,82	3.000	27	220	— 27. 0	— 409	
Acido solforico, dens. 1,68	2.994	27	220	— 23. 8	— 361	
Acido nitrico, dens. 1,33	0,960	30	220	— 5. 2	— 246	

Le nostre successive ricerche, che ora verremo esponendo, ci hanno condotto alla scoperta di due nuove desmotroposantonine C¹⁵H¹⁸O³: una *levogira*, fusibile a 194°, corrispondente all'acido destrosantonoso; l'altra *inattiva*, fusibile a 198°, corrispondente all'acido racemosantonoso.

Abbiamo appunto ottenuto le due desmotroposantonine già prevedute (2).

Levodestrotroposantonina, C¹⁵H¹⁸O³,
e sua trasformazione nell'acido destrosantonoso C¹⁵H²⁰O³.

Abbiamo preparato la levodestrotroposantonina nel modo seguente:

Una parte di santonina, ridotta in finissima polvere, si discioglie, a freddo, in 30 parti di acido solforico puro (3) e diluito (per un volume di H²SO⁴, d. 1,82, un volume di acqua). Alla soluzione solforica si aggiungono poco a poco altre 5 parti di acqua raffreddando ed agitando; quindi il liquido si riscalda fra 50° e 60° per circa 24 ore, agitolandolo spesso. Dopo

(1) Abbiamo impiegato un polarimetro di Wild, sensibile al decimo di grado, gentilmente messo a nostra disposizione dal prof. G. Grassi-Cristaldi, al quale esprimiamo i nostri sinceri ringraziamenti.

(2) Andreocci, Gazz. vol. XXIII, parte 2^a, pag. 492. Andreocci pubblicherà una Nota relativa alle stereoisomerie delle desmotroposantonine, degli acidi santonosi e dei loro derivati.

(3) Tracce di ferro producono la nota colorazione violetta della santonina, per cui il prodotto della reazione viene anche colorato.

una mezz'ora incomincia a separarsi il prodotto della reazione bianco, cristallino e leggero. Questa è completa, quando un saggio sul liquido filtrato non precipita più con acqua la santonina inalterata. Allora tutto il liquido si filtra alla pompa sopra amianto. La sostanza solida raccolta si lava con acido solforico diluito e poi con acqua, si asciuga fra carta bibula e si cristallizza un paio di volte dall'alcool.

In queste precise condizioni il rendimento è quasi teoretico; invece impiegando l'acido solforico meno diluito, od aumentando la temperatura, si formano altri composti che studieremo in seguito. Se poi si riscalda, o si lascia a sè la santonina sciolta nell'acido solforico concentrato, come è noto, essa annerisce e si altera profondamente (*).

La levodesmotroposantonina cristallizza in prismetti duri, disposti a raggio, fonde a 194°, quasi inalterata, quando non si è prolungato molto il riscaldamento. È poco solubile nell'acqua bollente e nell'etere, invece è facilmente solubile, specialmente a caldo, nell'alcool, nell'acido acetico e nel cloriformio.

È levogira con un potere rotatorio specifico di 139°.4, che risulta dalla media delle seguenti due osservazioni fatte in alcool assoluto, col solito tubo di 220 mm.

I. Concentrazione per % in vol.	1.905,	deviazione osservata per $(\alpha)_D^{25}$	— 5°.8
II. id.	1.603,	id.	— 4.95.

L'analisi eseguita sulla sostanza, seccata a 100°, fornisce valori corrispondenti ad un isomero della santonina:

I. Sostanza, gr.	0.2225,	CO ² gr.	0.5926,	H ² O gr.	0.1508.
II. id.	" 0.3200,	id.	" 0.8558,	id.	" 0.2155.

	calcolato per C ¹⁶ H ¹⁶ O ³	trovato	
		I.	II.
C	73.17	72.64	72.95
H	7.32	7.53	7.48.

La levodesmotroposantonina invece dell'ossigeno cetonico, contiene, come le altre desmotroposantonine, un ossidrile taziario e fenico, poichè non reagisce nè colla fenilidrazina, nè coll'idrosilamina, e dà facilmente un etil ed un acetil derivato, che hanno il comportamento di eteri fenolici.

(*) Nel « Jahresbericht über die Fortschritte der Chemie », anno 1880, p. 894 e nell'« Handbuch der organischen Chemie di Beilstein », viene riportato che l'isosantonina, fus. a 137-38°, di L. Valente, fu ottenuta per azione dell'acido solforico concentrato sulla santonina; mentre dalla Memoria originale (Trans. Acc. Lincei 1878-79 vol. III, p. 242-243), risulta che essa fu preparata invece coll'acido santonico.

Rispetto ai carbonati solubili ed agli idrati alcalini ed alcalino terrosi, ha anch'essa la doppia funzione fenica e lattonica, essendo a freddo quasi insolubile nei carbonati, mentre si discioglie facilmente negli idrati. L'anidride carbonica la riprecipita parzialmente dalla sua soluzione fatta con un leggero eccesso di acqua di barite; però quella parte che vi resta disciolta si trova allo stato di sale baritico dell'ossiacido, $C^{15}H^{10}O^4$, di cui essa ne è il lattone.

Il detto sale di bario, separato per evaporazione in croste cristalline, lavato con alcool (per eliminare le piccole quantità di levodesmotroposantonina che lo accompagnano) e seccato a 120° , ha dato i seguenti risultati analitici:

Sostanza gr. 0.1758, SO^4Ba gr. 0.0600

calcolato per $(C^{15}H^{10}O^4)_2 Ba$	trovato
Ba 20.6	20.1

L'ossiacido che genera questo sale è poco stabile; si trasforma facilmente, come gli acidi desmotroposantoninici, suoi isomeri, nel rispettivo lattone per un leggero riscaldamento, o per azione degli acidi.

La levodesmotroposantonina riscaldata con idrato potassico a 210° dà una sostanza fus. a 174° , pure levogira, ma con potere rotatorio minore, sulla quale intendiamo rivolgere le nostre future ricerche.

Per ridurre in acido destrosantonoso la levodesmotroposantonina, ci siamo valsi del metodo già usato per la riduzione dei suoi isomeri (1); cioè abbiamo scaldato, a b. m., per 6 ore, una parte della nostra santonina con 40 p. di acido acetico al 72 % ed un eccesso di polvere di zinco e poi precipitato l'acido santonoso per aggiunta di acqua al liquido filtrato. Così l'acido destrosantonoso si genera teoreticamente e puro; tanto che basta una sola cristallizzazione dall'alcool per averlo purissimo. È stato da noi identificato per i seguenti caratteri: 1°. punto di fusione $179-80^\circ$, apparenza e solubilità; 2°. potere rotatorio specifico in alcool assoluto che abbiamo trovato $= +75.1$ (2); 3°. sua trasformazione nell'acido racemo, che è stato riconosciuto per l'inattività ottica e pel punto di fusione 153° ; 4°. sua trasformazione nei santoniti etilici destro e racemo, riconosciuti per i rispettivi punti di fusione (116° e 125°), dall'aspetto e dalla solubilità; ed anche coll'averne provocato la cristallizzazione mediante un cristallino delle medesime sostanze ottenute per altra via.

Da tutte le nostre ricerche sulla levodesmotroposantonina risulta la più grande analogia colle altre due desmotroposantonine, specialmente coll'isodes-

(1) A. Andreocci, Rend. serie 5^a, vol. II, 1^o sem., pag. 328, 394; 2^o sem., pag. 175.

(2) Concentrazione della soluzione per % in vol. 4236, tab. 229 mem. deviazioni osservata per $(\alpha)_D^{25}$, e + 7°.

motroposantonina, fus. a 189° e corrispondente all'acido levosantonoso. Non possiamo dire però che la nostra santonina, sia la forma enantiomorfa della isodesmotroposantonina quantunque esse generino i due acidi santonosi enantiomorfi, levo e destro; esistendo piccole differenze nel punto di fusione, nell'intensità del potere rotatorio e nell'apparenza cristallina (1). Invece abbiamo riscontrato la più perfetta rassomiglianza fra i loro derivati etilici ed anche tra i loro derivati acetilici, tanto che i due etilcomposti, come i due acetilderivati, si direbbero identici, se il senso del potere rotatorio non mostrasse che l'uno è l'immagine speculare dell'altro. Difatti dalla loro unione risultano i racemi corrispondenti, che si differenziano dai rispettivi componenti attivi, per il punto di fusione, per la forma cristallina e per la solubilità.

Appunto dall'idrolisi della racemo acetildesmotroposantonina, come vedremo, abbiamo ottenuto la seconda nuova desmotroposantonina, che è inattiva.

Levo-etildesmotroposantonina $C^{15}H^{17}O^2 - O.C^2H^5$
e sua trasformazione nell'acido destro-etilsantonoso $C^{15}H^{19}O^2 - O.C^2H^5$.

Abbiamo disciolto a freddo 10 gr. di levodesmotroposantonina nella soluzione di alcoolato sodico, fatta con 100 cc. di alcool assoluto e 2 gr. di sodio e poi aggiunto 20 gr. di joduro etilico. Dopo un riposo di 48 ore si è riscaldato il liquido a ricadere per qualche tempo. Allontanato l'alcool e l'eccesso di joduro etilico, il prodotto della reazione è stato precipitato con acqua e qualche goccia di acido solforico e poi estratto dall'etere. La soluzione eterea è stata decolorata con anidride solforosa, lavata con carbonato sodico ed evaporata. Il residuo oleoso rimasto, ripreso con alcool ha dato per lenta evaporazione dei grossi cristalli, che abbiamo purificato ricristalizzandoli dall'etere petrolico bollente.

La levo-etildesmotroposantonina rassomiglia in tutte le proprietà, eccettuato il senso del potere rotatorio e perchè genera l'acido destro-etilsantonoso, all'etil-isodesmotroposantonina (2) corrispondente all'acido levo-etilsantonoso (3).

Infatti entrambi fondono a 82°, cristallizzano in grossi prismi, solubilissimi in tutti i comuni solventi organici, eccettuato l'etere di petrolio, dove sono molto meno solubili; sono insolubili nell'acqua e negli idrati alcalini a freddo. Deviano colla stessa intensità il piano della luce polarizzata, però in senso contrario. Infatti mentre la levo-etildesmotroposantonina in alcool assoluto, secondo le nostre osservazioni (4), devia, per $(\alpha)_D^{27}$, -- 129.3

(1) Andreocci spera di decidere tale questione, anche con ulteriori ricerche sulla isodesmotroposantonina, e valendosi possibilmente della opera gentile di persona competente in cristallografia.

(2) A. Andreocci, Gazz. (1895), vol. XXV, parte 1^a, p. 481.

(3) A. Andreocci, Gazz. vol. XXV, parte 1^a, pag. 517.

(4) Concentrazione %, in vol. 4.3676, tubo mm. 220, deviazione osservata -- 12°.42.

facilmente nell'alcool e nell'acido acetico, quasi insolubili nell'acqua e nelle soluzioni fredde degli idrati alcalini; uno devia il piano della luce polarizzata, per $(\alpha)_D^{28}$, di $+122^\circ.6$ e l'altro, dal risultato delle nostre determinazioni ⁽¹⁾, devia per $(\alpha)_D^{27}$, di $-122^\circ.9$. La loro miscela è inattiva e genera il racemo che poi descriveremo.

La composizione centesimale della levo-acetil-desmotroposantonina, determinata con un campione seccato a 100° , risulta dai seguenti dati:

Sostanza gr. 0.2311; CO² gr. 0.6017; H²O gr. 0,1427.

	calcolato per C ¹⁵ H ¹⁸ O ³	trovato
C	70.83	71.01
H	6.94	6.86.

Questo composto acetilico bollito con una soluzione acquosa, diluita di idrato potassico si discioglie, perde il suo acetile e rigenera la levodesmotroposantonina, che abbiamo identificata dal punto di fusione 194° e dal potere rotatorio trovato per $(\alpha)_D^{27} = -142^\circ.7$ ⁽²⁾.

Desmotroposantonina inattiva C¹⁵H¹⁸O³
e sua trasformazione nell'acido racemo santonoso C¹⁵H²⁰O³

Col seguente metodo abbiamo preparato la desmotroposantonina inattiva: La racemo-acetil-desmotroposantonina in polvere finissima si fa bollire in una soluzione acquosa diluita d'idrato potassico sinchè vi si è tutta disciolta; poi con acido solforico dil. si precipita a freddo la desmotroposantonina corrispondente, che, purificata con una cristallizzazione dell'alcool, fonde a 198° , cristallizza in piccoli prismi aciculari ed è presso a poco solubile nei solventi come il suo isomero levogiro.

Ridotta, con acido acetico e polvere di zinco, dà teoreticamente l'acido racemosantonoso puro; che abbiamo identificato dal punto di fusione 153° e col suo etere etilico, fus. a 125° .

La *racemo-etil-desmotroposantonina* ci risulta dalla fusione, ed anche dalla cristallizzazione in alcool del miscuglio, a parti uguali, dell'etil-isodesmotroposantonina colla nostra levo-etil-desmotroposantonina (che ambedue fondono a 82°). La *racemo-etil-desmotroposantonina* cristallizza in piccoli prismi aciculari, fonde a 106° ed è meno solubile nei solventi organici dei suoi componenti attivi.

La *racemo-acetil-desmotroposantonina* è stata da noi ottenuta tanto per fusione, quanto per cristallizzazione del miscuglio dei due acetil derivati cor-

(1) Concentrazione per % in vol. 1.8374, tubo mm. 220, deviazione osservata $-4^\circ.97$.

(2) Concentrazione per % in vol. 1.9104, tubo mm. 220, deviazione osservata $-6^\circ.00$.

rispondenti fusibili a 154°. Essa fonde a 145° in prismetti meno sottili e meno solubili di quelli dei due suoi componenti attivi.

Le due nuove desmotroposantonine da noi ottenute hanno importanza per la stereoisomeria delle possibili forme fenoliche della santonina e per quella degli acidi santonosi che ad esse corrispondono. Oggi infatti, per ognuno dei quattro acidi santonosi conosciuti, è nota la corrispondente desmotroposantonina.

40749



