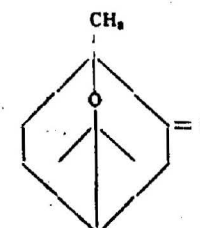
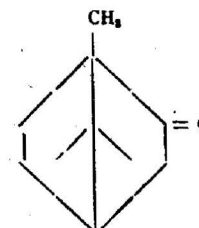


Analogie e differenze fra canfora ed isoossicanfora (oxocineolo)

Por GUIDO CUSMANO.

Académico correspondiente

L'inserzione di un atomo d'ossigeno fra gli atomi 1 ed 8 dello scheletro della canfora, conseguita (1) con la sintesi del cetocineolo (2-oxocineolo):



influisce nel modo seguente sulle proprietà generali della sostanza madre.

Ne abbassa il p. f.; ne aumenta notevolmente la solubilità in acqua (da 0,83 a 15 ‰); non ne varia il potere rotatorio (2).

Ne modifica l'azione fisiologica, per certi lati, anche profondamente (3) e, per quanto riguarda l'effetto sul cuore, la modifica (4) solamente nel senso di una più pronta insorgenza e un più rapido esaurirsi del fenomeno. Quanto all'odore, esso si attenua e tende a quello del cineolo.

Dal lato chimico, la suddetta inserzione porta a un com-

posto con il quale si possono ripetere tutte le reazioni studiate per la canfora; ma che, possedendo una maggiore attività può essere, inoltre, utilizzato in reazioni che per quella non sono state ancora osservate o avvengono con difficoltà.

Poiché, difatti, il nuovo atomo di ossigeno determina la formazione di un anello ossipentametileno, uno dei più stabili fra gli eterociclici, la modificazione del ponte canfanico

$H_3C.C.CH_3$ in cineolico $H_3C.C.CH_3$ non impedisce che il

cetocineolo reagisca di fronte agli ossidanti, i riducenti, gli alogeni, il nitrito di etile, ecc. ecc. con risultati (5, 6, 7, 8, 9) analoghi a quelli che in analoghe condizioni, con gli stessi reattivi, la canfora fornisce. Tuttavia, in ambienti adatti, il nuovo ponte si rompe assai più facilmente del canfanico, permettendo agevoli passaggi dal cetocineolo a derivati mentanici, mentenici, pentametileno ed aromatici (10, 11).

Ma quell'atomo di ossigeno non influisce solamente sulla stabilità del ponte: esso esalta l'attività del carbonile e, per riflesso, del metilene vicino. Invero, il cetocineolo reagisce con l'idrossilammina, la semicarbazide, la fenilidrazina più velocemente della canfora e ciò si verifica anche per l' α -bromocetocineolo in confronto con l' α -bromocanfora, la quale, anzi, non dà né ossima né semicarbozone. Il fatto è interessante perché il bromocetocineolo (come la bromocanfora) non si presta di per sé, alle comuni sostituzioni dell'alogeno, mentre la sua ossima o il suo semicarbazone vi si prestano perfettamente (10). Per questa via il bromocetocineolo trova così un'utilizzazione per ottenere i più vari derivati α dell'oxocineolo, che invece non trova, per un analogo fine l' α -bromocanfora.

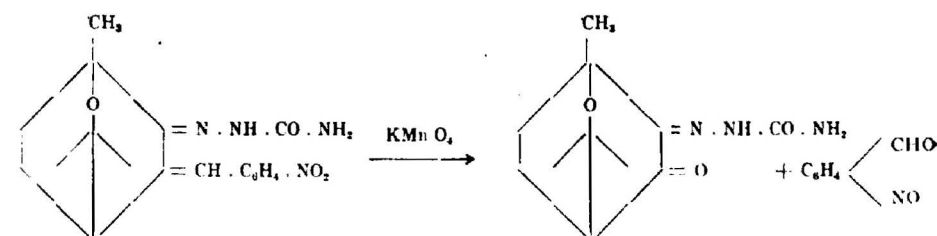
La maggiore attività del metilene in α rispetto a quello della canfora si può dimostrare mediante il cloruro di nitrosile, che con il cetocineolo reagisce anche in minima concentrazione (7), producendo l'isonitrosoderivato ed invece resta inattivo verso la canfora: si può dimostrare per mezzo delle condensazioni con le aldeidi aromatiche (*) che avvengono con ottima resa nel primo caso, con scarsa nel secondo.

Come esporrò nella presente nota la particolare attività del carbonile in 2 può mettersi in evidenza anche nelle reazioni del dicetocineolo (2-3 dioxocineolo), composto che sta al canfochinone come il cetocineolo sta alla canfora e che rasso-

miglia molto al primo nel colore, nell'odore e nella volatilità, è com'esso molto ossidabile e pronto alle reazioni di condensazione.

E' noto che in queste ultime il canfochinone reagisce preferibilmente con il carbonile in 3; anzi, in certi casi, si produce solamente il monoderivato relativo. Ciò per esempio, avviene, in condizioni ordinarie, con la semicarbazide; lo hanno dimostrato M. O. Foster e Zimmerli (12) riproducendo il monosemicarbazone a partire dalla diazocanfora.

Ho osservato che anche con il dicetocineolo si forma un monosemicarbazone; però si tratta di un derivato 2. Infatti, ho ottenuto lo stesso composto per cauta ossidazione del semicarbazone dell'o-nitrobenzilidenoxocineolo:



Che il canfochinone reagisca preferibilmente con il carbonile in 3 può attribuirsi al fatto che quest'ultimo è spazialmente più libero dell'altro; che il cetocineolo, stericamente nelle stesse condizioni, ciononostante reagisca con il carbonile in 2, non può attribuirsi che alla vicinanza del medesimo alla funzione d'ossido.

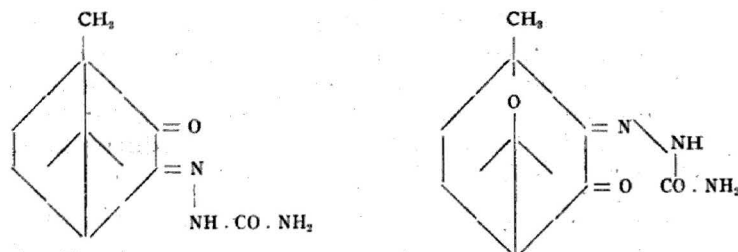
I due monosemicarbazoni sono leggermente colorati in giallo e si disciolgono negli idrati alcalini. Quello del canfochinone si manifesta, com'è noto (12), in due forme dovute alla posizione cis o trans che può assumere il gruppo azotato nel senso ammesso da Hantzsch e Werner per le ossime. La forma trans è la preponderante: è stabile agli alcali, mentre la cis vi si trasforma facilmente in una ossi- α -triazina.

Il monosemicarbazone del dioxocineolo si manifesta, invece, esclusivamente o quasi nella forma cis, che negli alcali, anch'essa, si trasforma in una ossi- α -triazina.

Può dirsi, quindi, che l'entrare in giuoco dell'uno o dell'altro carbonile, si traduca in una diversa possibilità di trasformare i due dichetoni nelle rispettive ossi- α -triazine. Ciò appare evidente, ove si rifletta che nella formazione dei semicarbazoni, l'ingombro del metile in 1 deve determinare l'orienta-

(*) Argomento di prossima pubblicazione.

mento del residuo azotato verso la parte più libera della molecola:



conducendo, nei due casi, alle configurazioni geometriche contrarie.

Il dioxocineolo trattato in ambiente alcalino per acetato di sodio con amidoguanidina dà direttamente un'amido- α -triazina; poichè essa, per azione dell'acido nitroso, si trasforma nella medesima ossi- α -triazina che deriva dal monosemicarbazone, è evidente che anche in questa condensazione è il carbonile in 2 che inizia il processo.

Monosemicarbazone del dicetocineolo (dioxocineol-semicarbazone) (2)

Si forma quantitativamente, riscaldando a b. m. una soluzione acquosa-alcoolica dell' α dicetone con la quantità equimolecolare d'acetato di semicarbazide. Lo stesso risultato si ottiene impiegando un forte eccesso di questo reattivo o cloridrato di semicarbazide. Nella forma otticamente inattiva, è molto solubile in alcool a caldo, e poco a freddo; si depone dalla soluzione in cristalli appiattiti quadrangolari, leggermente colorati in giallo; fonde a 182-183° in un liquido rosso, senza alterarsi. Analisi:

Sostanza gr. 0,2110. CO_2 gr. 0,4286. H_2O gr. 0,1379.

Trovate		Calc. per $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_3$
C %	55,40	55,20
H %	7,31	7,16

La soluzione alcoolica è gialla; trattata con etilato sodico assume un colore rosso sangue, abbandonando una polvere gialla contenente sodio, dalla quale gli acidi pongono in libertà un nuovo composto, la

Cineol-ossi- α -triazina.

Questa si ottiene facilmente anche sciogliendo il monosemicarbazone in idrato potassico al 15 % e acidificando; se la soluzione è sufficientemente concentrata, si ha un precipitato di cristalli laminari, incolori, trasparenti. Si può fare cristallizzare dall'etere; fonde a 202° senza alterarsi. Microanalisi:

I. sost. mg. 3,989; CO_2 mg. 8,728; H_2O mg. 2,432

II. sost. mg. 8,043; H_2SO_4 N/50 c. c. 5,34

	Trovato	Calc. per $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3$
C %	59,67	59,65
H %	6,82	6,83
N %	18,60	19,01

La ossi- α -triazina del dicetocineolo conferisce all'acqua una debole reazione acida; si scioglie negli alcali senza colorare e dalla soluzione può essere estratta con etere. Assai stabile verso gli ossidanti. Sciolta in cloroformio, addizione 4 atomi di bromo, trasformandosi in una polvere insolubile, giallastra, la quale, per riscaldamento o, più lentamente, con il tempo, abbandona l'alogeno restituendo il composto primitivo.

La medesima α -ossitriazina si ottiene attraverso la

Cineol-amido- α -triazina.

Si prepara riscaldando per qualche ora a b. m. una soluzione acquosa-alcoolica di dioxocineolo e solfato di amidoguanidina, in quantità equimolecolari, in presenza d'un eccesso di acetato sodico: lasciando raffreddare si depone una sostanza incolora che, purificata per cristallizzazione da acqua o per sublimazione mostra p. f. 225°. Analisi:

Sost. gr. 0,1055; N c. c. 23,43 a 20° e 748 mm. corr.

	Trovato	Calc. per $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ON}_4$
N %	25,45	25,45

Si scioglie negli acidi diluiti. Trattando la soluzione solforica con nitrito di sodio, si trasforma nell'ossi- α -triazina sopra descritta.

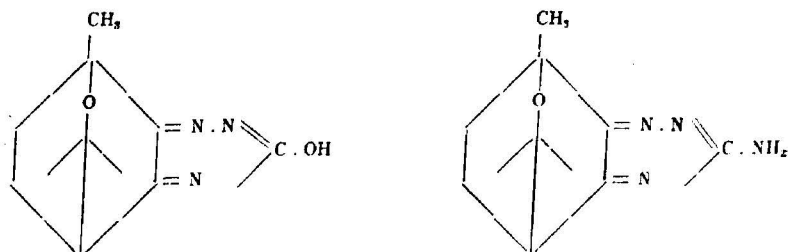
Costituzione del monosemicarbazone del dioxocineolo e delle relative ossi-e amido- α -triazine.

Per risolvere la questione non ho voluto seguire la via battuta da Foster e Zimmerli (l. c.) nel caso del monosemicarbazone del canfochinone; invece mi sono proposto un diretto confronto del monosemicarbazone ottenuto dal dioxocineolo e quello da ottenersi da quest'ultimo, dopo il blocco di un determinato carbonile.

Perciò, approfittando della facilità con la quale il cetocineolo, a differenza della canfora, si condensa con le aldeidi aromatiche, ho preparato l' α -nitrobenzilidenoxocineolo, che ovviamente può considerarsi come dioxocineolo con il carbonile in 3 bloccato, ed ho sottoposto ad ossidazione il relativo semicarbazone, per ripristinare il medesimo carbonile.

Il prodotto ottenuto risultò, per l'appunto, identico con il monosemicarbazone del dioxocineolo, che è, quindi, un dioxocineolsemicarbazone (2).

Di conseguenza, le relative ossi- α -e amido- α -triazina hanno rispettivamente la costituzione:



α -nitrobenziliden-oxocineolo.

Come sarà prossimamente pubblicato, si depone in lunghi cristalli di colore giallo chiaro, dalla soluzione alcoolica dell'oxocineolo e o-nitrobenzaldeide, addizionata con idrato potassico e lasciata alcune ore a temperatura ordinaria. Purificato per cristallizzazione dall'alcool, in cui è poco solubile a freddo, fonde, nella forma inattiva, a $112-113^\circ$.

Per riscaldamento in soluzione alcoolica con eccesso di acetato di semicarbazide, si trasforma quantitativamente nel semicarbazone, cristalli riuniti a rosetta, di color giallo zolfo, che si decompongono vivamente a 210° .

Il semicarbazone venne sottoposto all'ossidazione nel modo seguente:

Un grammo della sostanza (1 mol.) venne sciolto in cc. 100 di acetone e alla soluzione venne aggiunta in un sol tratto, una soluzione pure in acetone di gr. 0,59 di KMnO_4 (2 atomi d'ossigeno). L'ossidazione si compì in breve tempo a temperatura ordinaria. Dopo la deposizione dell'ossido di manganese si filtrò e, distillata la maggior parte del solvente organico, si precipitò con acqua una sostanza oleosa, che venne separata meccanicamente. Poiché con idrato potassico ed acetone dava, indaco, doveva contenere o-nitrobenzaldeide.

La soluzione acetonica-acquosa liberata dalla detta parte oleosa, venne ancora concentrata e lasciò deporre una sostanza cristallina, che purificata dall'alcool si riconobbe facilmente dai caratteri fisici, dal p. f. misto, dalla trasformazione in ossi- α -triazina, come identica al monosemicarbazone del dioxocineolo.

Genova, Istituto di Chimica Farmaceutica della R. Università
Gennaio 1943/XXI.

BIBLIOGRAFIA

- (1) G. CUSMANO e A. LINARI. Gazz. Chim. Ital. 42, I. 1 (1912).
- (2) " Id. 49, I. 26 (1919).
- (3) " Id. 49, II. 228 (1919).
- (4) P. MASCHERPA. Arch. int. de Pharm. et de Thérap. II, XXXVI, fasc. 1.^o, 1929.
- (5) G. CUSMANO. Gazz. Chim. Ital. 49, I. 26 (1919).
- (6) " Rend. Acc. Lincei (5.^o), 28, I. 78 (1919).
- (7) " Gazz. Chim. Ital. 53, 195 (1923).
- (8) " " 53, 140, 1925.
- (9) ISHIDATE. Chem. Zentralblatt, 1928, I. 1861.
- (10) G. CUSMANO. R. Acc. d'Italia, Mem. di scienze fis. mat. e nat. IX. 219 (1938).
- (11) G. CUSMANO. Gazz. Chim. Ital. 72, 68 (1924).
- (12) Jour. Chem. Soc. T. 97 2156 (1910).