

20. Guido LA PAROLA. — Reazione della dimetilgliossima con aldeidi aromatiche: derivati dell'imidazolo.

Per azione dell'acido cloridrico gassoso sulla mescolanza equimolecolare di aldeide benzoica e di dimetilgliossima si ottiene una sostanza che, dopo varie cristallizzazioni, fonde a 220° con decomposizione.

La sua formola grezza $C_{11}H_{12}O_2N_2$ corrisponde alla condensazione di una molecola di dimetilgliossima con una di aldeide benzoica con eliminazione di una molecola di acqua. Il prodotto ottenuto presenta la caratteristica di disciogliersi negli acidi, nelle soluzioni di idrati alcalini ed in quelle di bicarbonati con sviluppo di CO_2 .

Dà origine a due cloridrati: il primo, p. f. 178° risulta dall'addizione di una molecola di acido cloridrico con due di base. Per doppio scambio si può preparare da esso il corrispondente picrato, p. f. 150° , costituito pure da una molecola di acido picrico e due di base. L'altro cloridrato, p. f. 120° , risulta dall'addizione di una molecola di acido con una di base, e si ottiene cristallizzando sia la base libera che il primo cloridrato da acqua contenente acido cloridrico.

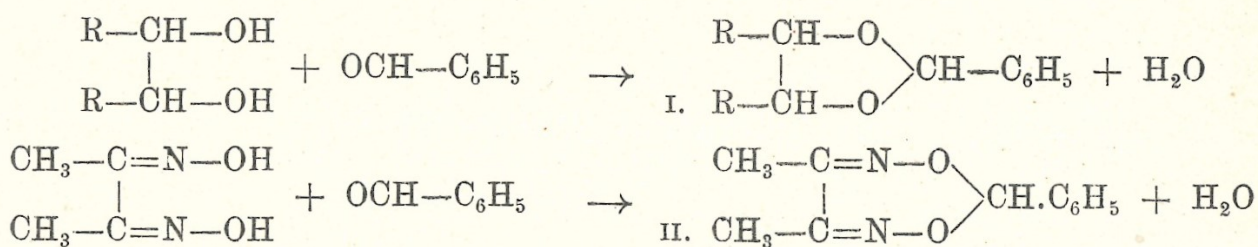
Da entrambi i cloridrati si ottiene facilmente per idrolisi la base libera, p. f. 220° , che disciolta in alcole neutro può essere titolata con idrato sodico dando origine ad un sale monobasico. Il peso molecolare ricavato dall'equivalente di neutralizzazione corrisponde a quello descritto dalla formola grezza surriferita.

La sostanza non dà le reazioni della dimetilgliossima; nè reagisce con fenilidrazina; non dà la reazione di Liebermann dei nitrosofenoli; trattata con soluzione di idrato sodico al 15 % o con acido cloridrico al 15 % non si saponifica; riscaldata in tubo chiuso con acido cloridrico dà il cloridrato p. f. 120° , cioè quello risultante dall'addizione di una molecola di acido con una di base; riscaldata con acido nitrico diluito svolge vapori nitrosi dando come prodotti di ossidazione acido benzoico e diacetile; reagisce con cloruro di benzoile dando il benzoilderivato; trattata con zinco ed acido cloridrico dà il prodotto di riduzione corrispondente $C_{11}H_{12}N_2$.

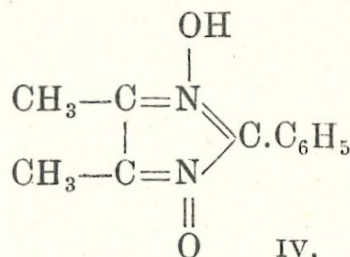
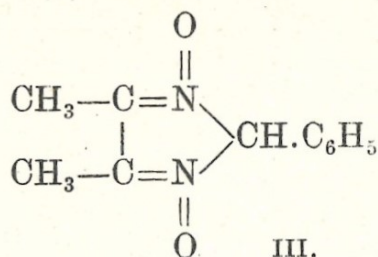
Ho ripetuto la reazione con aldeide p-toluica, anisica, o-nitrobenzoica e piperonilica ottenendo, in tutti i casi, prodotti il cui comportamento è analogo a quello del prodotto avuto con aldeide benzoica.

La stabilità che mostra il prodotto sia rispetto all'acido cloridrico che all'idrossido di sodio, l'uno e l'altro alla concentrazione del 15 %, fa ritenere che la reazione tra dimetilgliossima ed aldeide benzoica avvenga con la chiusura di un nucleo stabile. Però lo scheletro degli atomi di carbonio e di azoto della dimetilgliossima e quello degli atomi di carbonio dell'aldeide rimangono inalterati, perchè per ossidazione con acido nitrico diluito il prodotto dà diacetile ed acido benzoico. E' da rilevare che il composto non presenta la nitrosoreazione di Liebermann, pur conservando i due atomi di azoto e i due atomi di ossigeno della gliossima; esso è dotato di proprietà basiche, perchè con gli acidi dà sali basici e sali neutri; ed è pure dotato di proprietà acide, perchè con l'idrossido di sodio dà il sale monosodico, permettendone l'esatta determinazione dell'equivalente di neutralizzazione. Tutti questi sali sono però facilmente idrolizzabili. Infine, sull'andamento della reazione non ha influenza la presenza, nella molecola dell'aldeide, di radicali di sostituzione diversi: $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{NO}_2$, che ci permette di localizzare l'azione alle estremità delle due molecole che reagiscono.

Per tali considerazioni ritengo che la reazione che si svolge tra la dimetilgliossima e l'aldeide aromatica in primo tempo sia del tutto paragonabile a quella tra gli alcoli polivalenti e le aldeidi, come mostrano le due seguenti reazioni poste a confronto:



Però mentre il composto [I] ottenuto con gli alcoli polivalenti è stabile perchè si forma un nucleo pentagonale, il composto [II] che risulta in primo tempo con la dimetilgliossima è instabile, perchè il nucleo generatosi è eptagonale, e, come in altri casi analoghi, si trasforma subito, probabilmente attraverso la III, nel composto pentagonale stabile [IV] dando derivati ossigenati dell'imidazolo, non descritti finora,

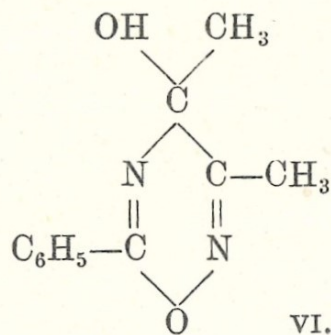
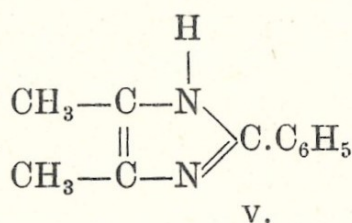


Questa formula di costituzione [IV], che così risulta, interpreta bene il carattere basico della sostanza, malgrado la presenza dei due atomi di ossigeno, dato il forte comportamento basico del nucleo della gliossima; spiega la formazione del sale sodico in quanto l'ossidrile si trova legato ad un atomo di azoto pentavalente, come nell'acido nitrico, perciò il suo atomo di idrogeno è sostituibile coi metalli; interpreta pure la formazione del benzoilderivato e di tutto il resto del comportamento.

La conferma di questa interpretazione è data dalla preparazione del prodotto di riduzione [V] i cui caratteri sono identici al 4,5-dimetil-2-fenilimidazolo, descritto in letteratura ed ottenuto per la prima volta da Wadsworth facendo reagire il diacetile con aldeide benzoica ed ammoniacca.

Ritengo che la reazione da me descritta possa servire ad identificare le gliossime.

Successivamente alle ricerche suesposte, ho rilevato dalla letteratura che Diels ⁽¹⁾, nel 1905, riscaldando gradatamente fino a 180° un miscuglio equimolecolare di diacetilmonossima, idrossilammina ed aldeide benzoica ottenne un composto al quale attribuì la costituzione di 4-ossi-3,4-dimetil-6-fenil-1,2,5 ossidiazina [VI]:



Lo stesso prodotto ottenne da diacetilmonossima e benzaldossima. Egli successivamente estese le sue ricerche preparando altri derivati ossi-

(¹) Ber., 38, 3367 (1905); 40, 4056 (1907).

diazinici, ottenuti sostituendo la diacetilmonossima con isonitrosoacetone e isonitrosofenone.

Poichè il prodotto ottenuto da Diels con l'aldeide benzoica corrisponde esattamente, sia per il punto di fusione che per il suo comportamento, al prodotto da me preparato da diacetildiossima ed aldeide benzoica e considerando che i prodotti posti da me a reagire e le condizioni sperimentali sono equivalenti a quelli di Diels, ritengo che i prodotti dati da Diels come ossidiazinici altro non siano che derivati dell'imidazolo, ma mi riservo di trattare tale questione in una nota successiva.

PARTE SPERIMENTALE

Dimetilgliossima ed aldeide benzoica: 4,5-dimetil-2-fenil-1-oxo-
-3-ossi imidazolo. $C_{11}H_{12}O_2N_2$ (IV).

In 50 cm³ di alcole a 96° si sciolgono g 5,3 di aldeide benzoica, distillata di fresco, p. e. 180°, ed alla soluzione si aggiunge la quantità stechiometrica, pari a g 5,8 di dimetilgliossima che rimane, in gran parte, sospesa nell'alcole. Facendo gorgogliare nel miscuglio una corrente di acido cloridrico anidro, la temperatura del miscuglio si eleva gradatamente fino a 50°, e nel contempo la diossima si va disciogliendo fino a dare una soluzione limpida, densa di colore leggermente bruno; ciò si ottiene quando il miscuglio ha assorbito circa 5 g di acido. Si sospende allora la immissione dell'acido, si lascia raffreddare a temperatura ambiente e dopo riposo di 12 ore circa si distilla nel vuoto la maggior parte dell'alcole e dell'acido. Si ottiene un residuo di consistenza sciropposa, che per aggiunta di acqua si rapprende in massa cristallina di colore scuro. Rendimento g 9,5 pari a 94 %. Ricristallizzata dapprima da sola acqua, poi numerose volte da acqua ed alcole fino a p. f. costante, si presenta in piccolissimi cristalli bianchi setacei, p. f. 220°, con decomposizione.

La sostanza è abbastanza solubile in acqua bollente, dalla quale ricristallizza per raffreddamento, in alcole metilico ed etilico; difficilmente solubile in etere, cloroformio, benzene; solubile negli acidi e nelle soluzioni di idrato alcalino. Si discioglie pure in soluzione tiepida di bicarbonati svolgendo anidride carbonica. Il prodotto seccato a 100°, all'analisi ha dato i seguenti risultati:

	trov. %:	C 64,47;	H 6,02;	N 13,90;
per $C_{11}H_{12}O_2N_2$	calc.	: 64,70	5,88	13,72.

Determinazione acidimetrica. — g 0,2234 di sostanza disciolti in 50 cm³ di alcole neutro hanno richiesto per la neutralizzazione cm³ 10,9 di KOH N/10, indicatore la fenoftaleina.

trov.: 205;

equivalente di neutralizzazione calc.: 204.

Trattamento con alcali. — g 1 di sostanza disciolto in 15 cm³ di soluzione di NaOH al 15 % viene riscaldato a ricadere per 10 ore tenendo la bevuta immersa nel b. m. Dopo raffreddamento si neutralizza la soluzione: precipita una sostanza giallognola cristallina che, raccolta e lavata con poca acqua ricristallizzata da acqua ed alcole fonde a 220°. La prova di miscela eseguita con sostanza originaria non ha dato alcun abbassamento del punto di fusione.

Trattamento con acido cloridrico. — g 1 di sostanza, p. f. 220°, viene riscaldato a ricadere per 5 ore con 20 cm³ di acido cloridrico al 15 %. Per raffreddamento si separa una sostanza bianca cristallina p. f. 120°, riconosciuta per il cloridrato di cui si dirà in appresso.

Nessuna idrolisi avviene anche immergendo per 4 ore in acqua bollente, in tubo chiuso, g 1 di sostanza con 10 cm³ di HCl al 20 %. Il prodotto che anche in questo caso si separa col raffreddamento è il cloridrato p. f. 120°.

Ossidazione con acido nitrico. — In 25 cm³ di acqua contenente 2 cm³ di HNO₃ diluito 1/1 si discioglie 1 g di sostanza p. f. 220° e si riscalda la soluzione all'ebollizione. Dopo qualche minuto cominciano a svolgersi vapori nitrosi, mentre il liquido assume colorazione giallognola. Si interrompe il riscaldamento e si lascia raffreddare: si ottiene così una sostanza che cristallizzata due volte dall'acqua fonde a 120° e viene riconosciuta per acido benzoico sia dai caratteri che dall'equivalente di neutralizzazione e dalla prova di miscela eseguita con acido benzoico puro.

Il liquido dal quale si è separato l'acido benzoico ha l'odore caratteristico del diacetile, che è simile a quello dell'acido piruvico. Su di una porzione di detto liquido si ricerca con esito negativo la dimetilgliossima. Su di un'altra porzione si ricerca il diacetile con la reazione di Lemoigne ⁽²⁾ aggiungendo cioè, nel modo prescritto, cloridrato di idrossilamina, idrato sodico, solfato di nichel ed acido acetico: si ottiene così un abbondante precipitato di nicheldiacetilgliossima.

Reazioni. — Il prodotto p. f. 220° non dà le reazioni della dimetilgliossima, non si condensa con fenilidrazina, nè riduce il liquido di Fehling; la sua soluzione acquosa aggiunta di poche gocce di cloruro ferrico si colora in rosso. Non dà la reazione di Liebermann.

Sale sodico. — g 1 di prodotto disciolto in alcole a 96° viene neutralizzato con soluzione di idrossido sodico. La soluzione viene concentrata a piccolo volume e su di una porzione del sale ottenuto si determina dopo ricristallizzazione il sodio.

⁽²⁾ Ann. chim. applicata, 28, 4, 75 (1938); Ann. fals., 30, 288 (1937).

trov. %: Na 9,20;
per $C_{11}H_{11}O_2N_2Na$ calc. : 9,35.

Cloridrati e picrato. — Se si fa bollire per qualche minuto la sostanza grezza con poca acqua e si filtra, precipita per raffreddamento un prodotto cristallino di colore bianco sporco, p. f. 178° , solubile in acqua ed in alcole:

trov. %: HCl 8,15;
per $(C_{11}H_{12}O_2N_2)_2.HCl$ calc. : 8,20.

da cui si desume che una molecola di acido cloridrico si è combinata con due di base. Se invece l'ebollizione viene prolungata per parecchi minuti si ottiene una sostanza con p. f. superiore, costituita da una miscela di cloridrato e di base libera.

Da questo cloridrato, p. f. 178° , è stato preparato, per doppio scambio, il picrato, che è un prodotto cristallino giallo p. f. 150° , molto solubile, in acqua, che all'analisi risulta costituito da una molecola di acido picrico con due di base.

trov. %: N 15,48;
per $(C_{11}H_{12}O_2N_2)_2.C_6H_2(NO_2)_3OH$ calc. : 15,39.

Infine se si cristallizzano sia la base libera che la sostanza grezza da acqua contenente alcuni cm^3 di acido cloridrico concentrato, si ottiene per raffreddamento della soluzione un prodotto cristallino bianco p. f. 120° , solubile in acqua ed in alcole:

trov. %: HCl 14,96;
per $C_{11}H_{12}O_2N_2.HCl$ calc. : 15,15.

In questo caso una molecola di acido si combina con una di base.

Base libera. — La soluzione acquosa o meglio quella idroalcolica dell'uno o dell'altro cloridrato se bollita per circa 10 minuti lascia cristallizzare per raffreddamento la base libera che ulteriormente cristallizzata da acqua o da acqua ed alcole fonde a 220° con decomposizione. La base si può pure ottenere, ma con minor rendimento, diluendo con poca acqua la soluzione alcolica nella quale si è fatto gorgogliare l'acido cloridrico: precipita la poca diossima che eventualmente non ha reagito. Si filtra, si aggiunge al filtrato idrato sodico per neutralizzare la maggior parte dell'acido: precipita la base libera, bianca, setacea.

Acetato. — Cristallizzando la base libera dall'acido acetico glaciale si ottiene una massa cristallina p. f. 210° , solubile in alcole.

g 0,1522 disciolti in alcole neutro hanno richiesto cm^3 11,6 di NaOH N/10, indicatore la fenoltaleina.

trov.: 262,40;
equiv. di neutralizz. per $C_{11}H_{12}O_2N_2.CH_3COOH$ calc. : 264.

La molecola di acido acetico si elimina facilmente lavando l'acetato con poco alcole, poi con etere ed infine essiccando il prodotto in stufa a 100° per un'ora.

Benzoilderivato. — A g 1 di cloridrato, p. f. 120°, disciolto in pochi cm³ di piridina anidra, si aggiungono lentamente cm³ 1,8 di cloruro di benzoile raffreddando con ghiaccio la miscela perchè la reazione ha luogo con notevole sviluppo di calore. Dopo riposo di alcune ore, si versa in acqua, nella quale rimane insolubile una sostanza oleosa che cristallizza dopo circa 24 ore; ricristallizzata dall'alcole fonde a 130°.

trov. % : N 9,20;
per C₁₈H₁₆O₃N calc. : 9,09.

Per saponificazione del prodotto si sono ottenuti la base p. f. 220° e l'acido benzoico, entrambi riconosciuti dal p. f. e dalla prova di miscela con prodotti puri.

Prodotto di riduzione. — 4,5-dimetil-2-fenilimidazolo, C₁₁H₁₂N₂ [v]. Si ottiene con scarso rendimento trattando 1 g di cloridrato p. f. 120°, disciolto in acido cloridrico conc., con zinco in granelli e facendo bollire a ricadere la miscela per circa 3 ore. Il prodotto che cristallizza per raffreddamento viene raccolto e disciolto in poco idrossido di sodio per eliminare lo zinco; la soluzione ottenuta si estrae con etere, e questo per evaporazione lascia cristallizzare una sostanza bianca, p. f. 237°, solubile in alcole ed in etere.

trov. % : N 16,35;
per C₁₁H₁₂N₂ calc. : 16,28.

I caratteri del prodotto ottenuto corrispondono a quelli del 4,5 dimetil-2-fenilgliossima (³), preparato da Wadsworth facendo reagire il diacetile con aldeide benzoica in presenza di ammoniaca alcolica.

Dimetilgliossima ed aldeide p. toluica : 4,5-dimetil-2-p. toluil-1-oxo-
-3-ossi-imidazolo C₁₂H₁₄O₂N₂

La preparazione è stata eseguita come nel caso precedente, impiegando quantità equimolecolari d'aldeide toluica e di dimetilgliossima. Il prodotto grezzo ottenuto dalla reazione è stato purificato da acqua ed alcole. Dalla soluzione idroalcolica cristallizza per raffreddamento la base libera p. f. 230°, bianca, cristallina, avente gli stessi caratteri di solubilità e lo stesso comportamento della base ottenuta con aldeide benzoica.

trov. % : N 12,95;
per C₁₂H₁₄O₂N₂ calc. : 12,84.

(³) WADSWORTH J., Chem. Soc., 57, 8 (1890); DIELS, Ber., 49, 51 (1919).

Determinazione acidimetrica. — g 0,1227 di sostanza disciolti in circa 30 cm³ di alcole neutro hanno richiesto cm³ 5,6 di NaOH N/10 indicatore la fenoftaleina.

trov.: 219,10;

equiv. di neutralizz. per C₁₂H₁₄O₂N₂ calc.: 218.

Cloridrato. — E' stato preparato cristallizzando la base da acqua contenente alcuni cm³ di acido cloridrico concentrato, p. f. 235°.

trov.: %: HCl 14,40;

per C₁₂H₁₄O₂N₂.HCl calc. : 14,53.

Dimetilgliossima ed aldeide anisica: 4,5-dimetil-2-anisil-1-oxo-3-ossi-imidazolo, C₁₂H₁₄O₃N₂

L'aldeide impiegata è l'anisica ed il metodo di preparazione analogo a quello precedentemente descritto. L'unica differenza consiste nell'aggiungere poca acqua al residuo oleoso che si ottiene dopo l'eliminazione dell'alcole, essendo il prodotto alquanto solubile in acqua. Per ottenere la base libera, il prodotto grezzo viene disciolto in pochissimo acido acetico e la soluzione diluita con acqua: precipita una sostanza microcristallina bianca che fonde a 214° con decomposizione. La base libera è abbastanza solubile in acqua, molto in alcole metilico ed etilico; poco nel benzene, pochissimo nell'etere solforico. Solubile negli acidi e nelle soluzioni di idrossidi e di bicarbonati.

trov. %: N 12,05;

per C₁₂H₁₄O₃N₂ calc. : 11,96.

Determinazione acidimetrica. — g 0,2378 di sostanza disciolti in poco alcole neutro hanno richiesto cm³ 10 di NaOH N/10, indicatore la fenoftaleina.

trov. %: 237,80;

equiv. di neutralizz. per C₁₂H₁₄O₂N₂ calc. : 234.

Cloridrato. — La base libera viene disciolta in acqua contenente pochi cm³ di HCl conc. e la soluzione concentrata a piccolo volume: cristallizza una sostanza bianca p. f. 193°, molto solubile in alcole ed in acqua.

trov. %: HCl 13,35;

per C₁₂H₁₄O³N₂.HCl calc. : 13,48.

Dimetilgliossima con piperonalio: 4,5-dimetil-2-piperonil-1-oxo-3-ossi-imidazolo, C₁₂H₁₂O₄N₂

E' stato preparato con le modalità già note usando quantità stechiometriche di piperonalio e di diossima. La base è stata ottenuta cristallizzando il prodotto grezzo da alcole diluito. E' cristallina, di colore bianco sporco, p. f. 224° con decomposizione.

Solubile nell'acqua calda, alquanto nell'alcole, pochissimo nel benzene, nell'acetone e nell'etere etilico. Ha lo stesso comportamento delle basi già descritte.

trov. %: N 11,41;
per $C_{12}H_{12}O_4N_2$ calc. : 11,29.

Cloridrato. — E' stato ottenuto come nei casi precedenti e si presenta in cristalli bianchi p. f. 194° ; cristallizza con due molecole di acqua.

trov. %: HCl 11,28;
per $C_{12}H_{12}O_4N_2.HCl.2H_2O$ calc. : 11,38.

Dimetilgliossima con o-nitrobenzoaldeide: 4,5-dimetil-2-(o.nitrofenil)-
-1-oxo-3-ossi-imidazolo, $C_{14}H_{11}O_4N_3$

Si è impiegato o-nitrobenzaldeide e diossima in quantità equimolecolare. Il prodotto grezzo viene disciolto in pochissimo acido acetico; la soluzione per aggiunta di acqua lascia precipitare la base libera che, raccolta, lavata con poca acqua ed essiccata fonde a 150° con decomposizione. E' alquanto solubile nell'acqua fredda, abbastanza in alcole, poco in acetone e benzene. Cristalli di colore giallo.

trov. %: N 16,97;
per $C_{11}H_{11}O_4N_3$ calc. : 16,86.

Cloridrato. — E' stato preparato per cristallizzazione della base libera da acqua contenente HCl conc. E' cristallino, di colore giallo citrino, p. f. 178° con decomposizione.

trov. %: HCl 12,85;
per $C_{11}H_{11}O_4N^3.HCl$ calc. : 12,77.

RIASSUNTO

Per azione dell'acido cloridrico gassoso, la dimetilgliossima si condensa con le aldeidi aromatiche. Viene dimostrato che i prodotti risultanti sono derivati ossigenati dell'imidazolo e ne vengono descritti alcuni termini non ancora conosciuti.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di chimica.
