

LA LUNGA STORIA DELLA SANTONINA GIALLA*

Maurizio D'Auria

Dipartimento di Scienze

Università della Basilicata

maurizio.dauria@unibas.it

Viene descritta la lunga vicenda che ha portato alla determinazione della struttura del composto responsabile dell'ingiallimento della santonina quando questa viene esposta alla luce.



The Long History of Santonin

The long history allowing us to determine the structure of the compound responsible of the yellowing of santonin when irradiated is described.

La santonina è un lattone sesquiterpenico la cui biosintesi, relativamente complessa, prende le mosse dal germacrene A [1]. La struttura della santonina, un composto noto da molto tempo per la sua attività antielmintica, viene riportata nella Fig. 1; è stato isolato da piante di *Artemisia maritima* e *Artemisia cina* appartenenti alla famiglia delle *Compositae*.

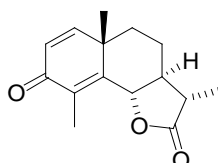


Fig. 1 - La santonina

La Fig. 2 rappresenta il meccanismo biosintetico.

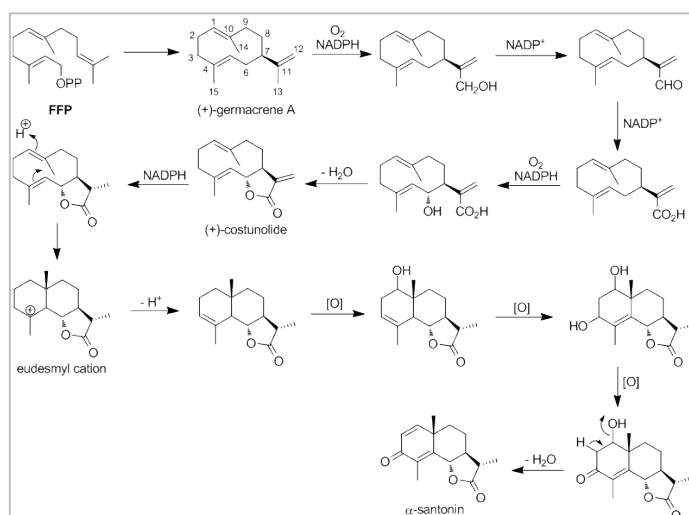


Fig. 2 - Biosintesi della santonina

*Questo articolo è una rielaborazione aggiornata ed ampliata di un precedente contributo sullo stesso argomento pubblicato sui *Rendiconti dell'Accademia delle Scienze detta dei XL*: M. D'Auria *Rend. Acc. Naz. Sci. detta dei XL, Memorie Sci. Fis. Nat.*, 2015, **133**(39), Parte II, Tomo II, pag. 199-206.

Pagine di storia

Lo studio del comportamento fotochimico della santonina ha un merito particolare: si tratta della prima reazione fotochimica di un composto organico studiata nella storia. Nel 1830 un farmacista di nome Kahler aveva ottenuto la santonina da *Artemisia cina* e nota: "Im Sonnenlichte nehmen sie eine gelbe Farbe an" [2]. Nel 1843 Trommsdorff riporta che i cristalli della santonina, per irradiazione con la luce solare diventavano gialli. Inoltre, la reazione produce fratture sui cristalli con espulsione di materiale [3].

Heldt scrisse nel 1847 un lavoro complessivo relativo alla santonina e descrisse anche il comportamento fotochimico dei cristalli notando una regolarità nell'andamento delle fratture sui cristalli irradiati [4].

Dopo questi lavori sui cristalli della santonina, il problema fotochimico per un po' viene abbandonato. Sestini nel 1865 descrive la formazione di quello che lui chiama acido fotosantonico per irradiazione di una soluzione alcolica di santonina. Si tratta di una reazione completamente diversa da quella descritta sui cristalli, non fosse altro perché il prodotto della reazione non è colorato. "Sei mesi or sono (...) feci conoscere che la luce solare, agendo per lo spazio di un mese sopra la soluzione alcolica della sostanza predetta, trasforma la santonina in altra, che io più per comodità che per altro chiamai Acido Fotosantonico; (...) Onde averla in questo stato ho dovuto isolare la fotosantonina dalla sua soluzione alcolica, diluendo la soluzione stessa ottenuta per l'azione del sole, con un volume di acqua stillata 15 volte maggiore al proprio. L'aggiunta dell'acqua rende lattescente il liquido, sul quale vengono tosto a galleggiare delle gocce oleose, che dopo uno, due, o tre giorni si trovano consolidate in bianche lamine cristalline; delle quali al fondo del liquido se ne trovano in grande quantità" [5]. La determinazione della struttura della santonina è il problema di chimica organica di cui si occupa Cannizzaro per tutto il periodo in cui lui è professore ordinario a Roma. Era ovvio che fosse interessato anche al comportamento fotochimico per le informazioni che da questo si potevano ricavare sulla struttura della santonina. Sestini, in un suo periodo di permanenza a Roma, migliora la sua procedura utilizzando come solvente l'acido acetico [6]. Villavecchia, nel 1885, definirà in maniera rigorosa la procedura sperimentale ottimale in alcol etilico [7], procedura che poi verrà sempre utilizzata [8].

Nel 1886 Cannizzaro stesso si occupa del comportamento fotochimico della santonina [9]. Trova un secondo prodotto nella reazione che chiamerà isofotosantonina: "La santonina dunque, che è un lattone dell'acido santonico, fissando gli elementi di una molecola d'acqua, sotto l'azione prolungata della luce, dà i lattoni di due acidi diversi; uno bibasico, il fotosantonico, l'altro monobasico, detto da noi isofotosantonico. Pare dunque, che nell'uno e nell'altro lattone sia rimasto inalterato il gruppo lattonico della santonina. Nel lattone fotosantonico si è formato inoltre un carbossile, che lo fa acido monobasico, capace di dare l'etere corrispondente monoetilico, cioè la fotosantonina. Nel lattone isofotosantonico invece non evvi carbossile. Nell'uno e nell'altro, il gruppo lattonico si comporta come quello della santonina, cioè non dà l'etere corrispondente.

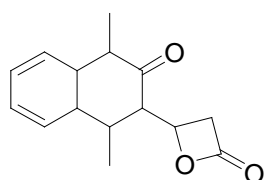
L'ipotesi più probabile per spiegare la diversa costituzione dei due lattoni è, che quando la santonina diviene lattone fotosantonico, si apre uno degli anelli della dimetilidronaftalina, cioè il CO diviene CO OH e si stacca dall'altro carbonio, a cui è attaccato il gruppo lattonico ed al quale si somma l'altro atomo di idrogeno dell'acqua, mentre che nel lattone isofotosantonico sono rimasti chiusi tutti i due anelli naftalici; probabilmente il CO, rimanendo collegato ai due carboni come un CO chetonico, diviene:



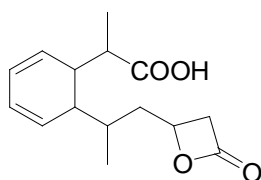
Pagine di storia

I due prodotti acetilici del lattone isofotosantonico confermerebbero questa supposizione, mentre che il facile scomporsi dell'acido fotosantonico nell'acido monobasico C¹⁴... per eliminazione di CO₂, conferma essere in esso aperto l'uno degli anelli naftalici.

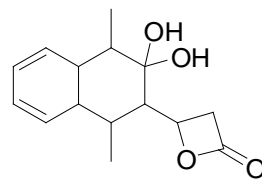
Scriviamo più sotto le formule di struttura, le quali riassumono queste nostre ipotesi, che continueremo a discutere coll'esame di altri fatti".



Santonina



Lattone fotosantonico



Lattone isofotosantonico

Se confrontiamo la struttura proposta da Cannizzaro con quella accettata ora non troviamo molte analogie. Ovviamente, anche la struttura dei prodotti di fotoisomerizzazione è priva di fondamento.

Nel 1893, sulla base dei risultati di altri suoi lavori [10] e sulla base del lavoro di Gucci e Grassi Cristaldi [11], formulò un'ipotesi diversa sia della struttura della santonina che di quella della fotosantonina (Fig. 3) [12].

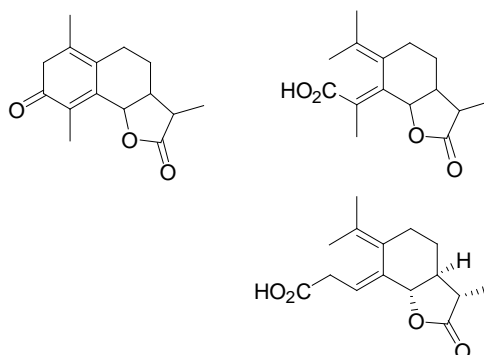


Fig. 3 - Santonina (a sinistra) e fotosantonina (a destra) come proposti da Cannizzaro. Sotto la struttura vera della fotosantonina.

Il lavoro di Gucci e Grassi Cristaldi è indicativo delle motivazioni che hanno portato a modificare la proposta di struttura. Le osservazioni principali sono le seguenti:

- la funzione chetonica è stata trasformata in ossima, da questa in ammina, funzione questa poi eliminata. Questa osservazione era in accordo (sbagliando) con la presenza di carbonio saturo in α al carbonile. La facilità, poi, con cui avveniva l'eliminazione faceva pensare che si formasse un sistema coniugato. Questa osservazione permetteva di spostare la funzione chetonica dall'anello dove l'aveva messa inizialmente Cannizzaro all'altro che portava i doppi legami;
- il trattamento della molecola ottenuta con un forte ossidante permetteva di ottenere un acido ftalico con due metili in posizione para fra di loro. Questa osservazione era in accordo con il fatto che i metili fossero entrambi sullo stesso anello che portava originariamente la funzione chetonica. Qui gli autori commettono uno sbaglio perché, probabilmente, non si accorgono che l'eliminazione della funzione amminica era stata accompagnata da una trasposizione del metile nella giunzione fra i due anelli, senza la quale l'eliminazione era impossibile;
- si idrolizza il lattone e si elimina la funzione alcolica. Questo porta ad un prodotto ancora otticamente attivo che fa propendere gli autori per ammettere che il lattone è a cinque

Pagine di storia

termini (condizione necessaria per far tornare l'osservazione con la formula della santonina), e che ci sia un atomo di carbonio asimmetrico (unica possibilità residua dopo l'eliminazione della funzione alcolica) sull'anello lattonico. Queste osservazioni sono tutte compatibili con la struttura proposta per la santonina. La struttura conseguente della fotosantonina deriva dall'ipotesi che si sia verificata una scissione in α al carbonile, con idrolisi successiva del biradiale ottenuto. La scissione in α al carbonile (quella che oggi viene chiamata reazione di Norrish di Tipo I) in realtà non era stata ancora descritta come tale e Ciamician la riporterà in dettaglio solo nel 1907.

La struttura proposta per la santonina in quest'articolo è molto simile a quella accettata. Le differenze sono nella posizione di un metile e sulla posizione di un doppio legame. Questa struttura verrà poi corretta qualche anno dopo da Angelo Angeli [13]. La struttura dei prodotti della reazione fotochimica avrà una storia più complessa. Nel 1957 Barton trova la isofotosantonina, trovata da Cannizzaro, ma gli assegna una struttura per diversa (Fig. 4) [14].

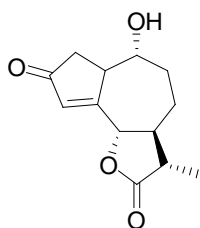
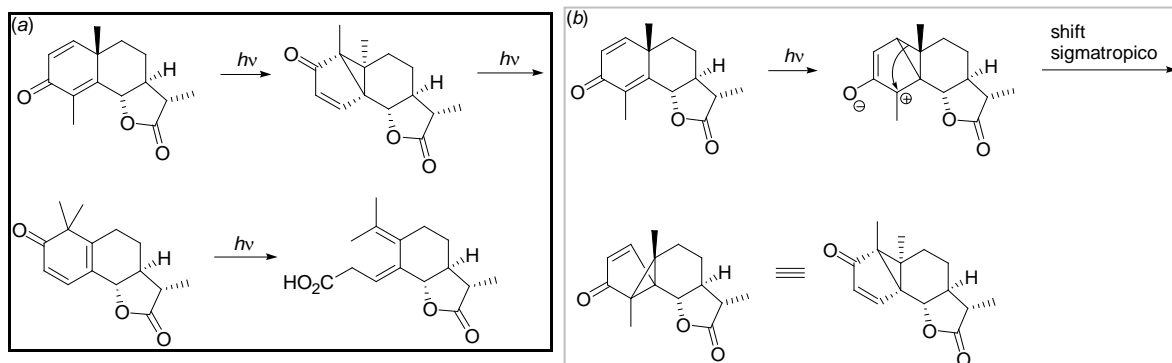


Fig. 4 - Struttura dell'isofotosantonina

La struttura della fotosantonina sarà invece identificata nel 1958 da van Tamelen [15]. L'anno prima Arigoni e altri identificarono un altro prodotto di isomerizzazione, rivelatosi poi un intermedio, operando in diossano [16].

Solo nel 1963 si riuscì a determinare il meccanismo della reazione di trasposizione. Fortunatamente in questo caso fu possibile isolare tutti gli intermedi della reazione (Schema 1a) [17]. Critico è soprattutto il primo passaggio che consiste in una ben nota isomerizzazione di un dienone con formazione di ciclopropano e shift sigmatropico (Schema 1b) [18].



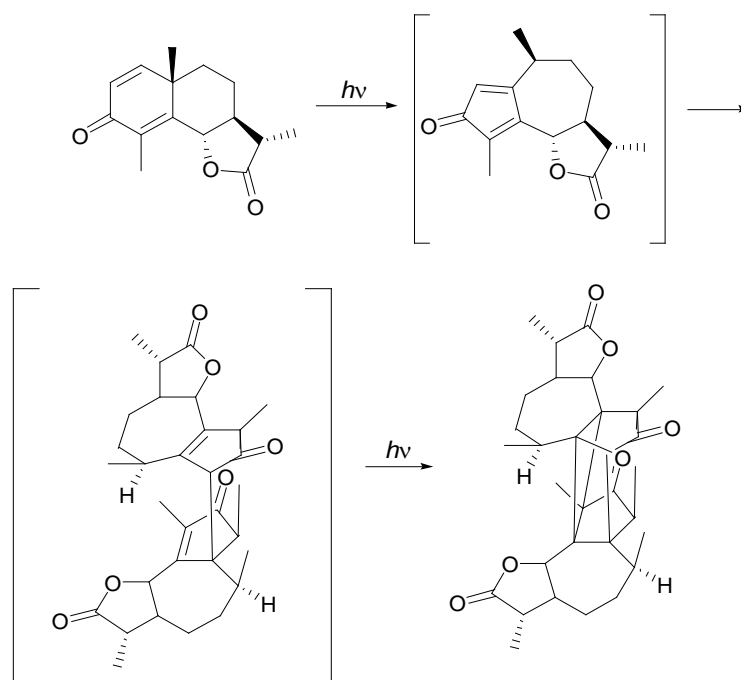
Schema 1 - a) Fotoisomerizzazione della santonina; b): meccanismo di trasposizione del dienone della santonina

Ma tutta questa interessante discussione sul comportamento fotochimico in soluzione della santonina ci ha portati un po' fuori dal nostro tema. E la santonina gialla cosa è? Questo fenomeno fu stato studiato da Montemartini, un collaboratore di Cannizzaro [19]. Montemartini non è in accordo con le osservazioni fatte da Heldt: "Per mio conto avendo osservato, con un ingrandimento di 80 diametri, dei piccoli cristalli incolori e degli altri ingialliti (...) non vi potei riscontrare differenze; in entrambi i casi si avevano delle strie di sfaldatura

Pagine di storia

normali all'asse longitudinale. Anche esaminando uno stesso cristallo prima e dopo l'ingiallimento non notai variazioni di sorta; neppure le strie di sfaldatura erano aumentate". Egli trovò che: "Il punto di fusione si abbassa continuamente; il rammollimento che precede la fusione credo sia dovuto principalmente al fatto che sul principio la santonina ingiallisce (...); il potere rotatorio della santonina diminuisce per ingiallimento (...); la soluzione di santonina ingiallita non dava (...) bande di assorbimento, limitava però l'estensione dello spettro, esso era visibile solo dal rosso al verde, dopo il verde più nulla si osservava. (...) La santonina ingiallita è più solubile. (...) È (...) indiscutibile che la composizione centesimale del prodotto giallo è identica a quella della santonina. (...) La santonina ingiallendo conserva (...) la stessa grandezza molecolare. (...) Quando la santonina gialla è disciolta in qualunque solvente a caldo, e la soluzione è lasciata raffreddare allo scuro, i cristalli che si depositano sono di santonina incolore, come mi accertai esaminandone la forma cristallina, il punto di fusione, ed anche facendone la combustione. (...) La santonina inalterata (...) è molto stabile in presenza del permanganato (...). Invece ripetendo la stessa esperienza colla santonina ingiallita il permanganato potassico è immediatamente distrutto, e la soluzione rimane decolorata dopo qualche secondo. E non solo la velocità della reazione è diversa, sono, oltre a questa, pure diversi i prodotti da essa derivanti, giacché limitando l'ossidazione della santonina gialla non si trova tra questi prodotti l'acido ossalico che è il prodotto predominante, si può dire il principale offerto dalla santonina inalterata. (...) Appare che la cromosantonina può solo differire dalla santonina per la posizione dei legami che legano fra di loro gli atomi di carbonio del gruppo idronaftalico che ne costituisce il nucleo".

Questo lavoro non fornisce indicazioni certe sulla struttura del prodotto giallo ma dà delle utili indicazioni. Il problema, affrontato da Montemartini nel 1902, viene ripreso solo molti anni dopo. Nel 1968 Matsuura *et al.* identificano nella reazione in fase solida un dimero (Schema 2) [20].



Schema 2 - Comportamento fotochimico della santonina in fase solida

La struttura cristallina del dimero venne identificata mediante analisi ai raggi X solo nel 1988 [21]. La formazione di dimeri non ci risolve il problema, dato che questi composti non possono essere colorati. I dimeri potevano però formarsi solo se si assume la formazione di un intermedio di natura ciclopentadienonica, altamente instabile. Garcia-Garibay ha potuto

Pagine di storia

dimostrare che il colore giallo è dovuto a questo intermedio instabile che rimane intrappolato nel cristallo [22]. Se il prodotto della reazione in fase solida viene disciolto il ciclopentadienone reagisce subito trasformandosi nel composto di Fig. 5 che non è colorato. Lo stesso comportamento si osserva anche in sospensioni di nanocristalli di santonina [23].

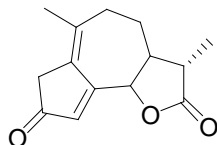
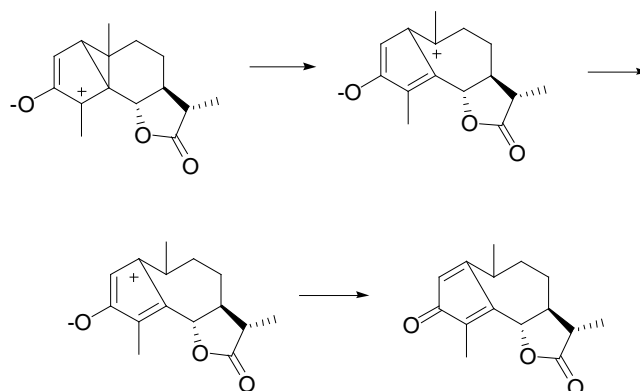


Fig. 5 - Struttura in cui si modifica l'intermedio ciclopentadienonico quando i cristalli di santonina irradiata vengono sciolti

Il diverso andamento in fase cristallina rispetto a quello in soluzione può essere spiegato considerando che in soluzione può avvenire lo shift sigma tropico riportato nello Schema 3b e che richiede una sostanziale variazione della struttura della molecola, mentre, nella fase cristallina, lo stesso precursore può portare alla scissione di un legame diverso, con formazione del precursore ciclopentadienonico (Schema 3).



Schema 3 - Formazione dell'intermedio ciclopentadienonico nelle reazioni eseguite nel cristallo

La scoperta che la santonina diventava gialla per esposizione alla luce è stata un'osservazione casuale fatta nel 1830. Abbiamo dovuto aspettare fino al 2015 per spiegare questo fenomeno. Un fenomeno probabilmente poco importante ma così pieno di storia e di concetti chimici rilevanti.

BIBLIOGRAFIA

¹a) D.H.R. Barton, G.P. Mo, J.A. Whittle, *J. Chem. Soc.* 1968, 1813; b) J.W. de Kraker *et al.*, *Plant. Phys.* 2001, **125**, 1930.

²Kahler, *Ark. Pharm.*, 1830, **34**, 318.

³H. Trommsdorff, *Ann. Pharm.*, 1843, **11**, 190.

⁴W. Heldt, *Liebigs Ann. Chem.*, 1847, **63**, 10.

⁵F. Sestini, *Rep. Ital. Chim. Farm.*, 1865, Firenze.

⁶F. Sestini, *Gazz. Chim. Ital.*, 1876, **6**, 357.

⁷V. Villavecchia, *Atti R. Acc. Lincei*, Serie IV, 1885, **1**, 721.

⁸L. Francesconi, G. Maggi, *Gazz. Chim. Ital.*, 1903, **33**(II), 65.

⁹S. Cannizzaro, G. Fabris, *Atti R. Acc. Lincei, Rendiconti*, Serie II, Parte A, 1886, 448.

¹⁰S. Cannizzaro, *Gazz. Chim. Ital.*, 1883, **13**, 385.

¹¹P. Gucci, G. Grassi-Cristaldi, *Gazz. Chim. Ital.*, 1892, **22**(I), 1.

¹²S. Cannizzaro, P. Gucci, *Gazz. Chim. Ital.*, 1893, **23**(I), 286.

-
- ¹³A. Angeli, L. Marino, *Atti R. Acc. Lincei, Memorie* 1908, 385.
- ¹⁴a) D.H.R. Barton, P. de Mayo, M. Shafiq, *J. Chem. Soc.*, 1957, 929; b) D.H.R. Barton, P. de Mayo, M. Shafiq, *Proc. Chem. Soc.* 1957, 205.
- ¹⁵a) E.E. van Tamelen *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 1958, **80**, 501; b) E.E. van Tamelen *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 1959, **81**, 1666.
- ¹⁶D. Arigoni *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1957, **40**, 1732.
- ¹⁷a) O.L. Chapman, L.F. Englert, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 3028; b) M.H. Fisch, J.H. Richards, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 3029.
- ¹⁸H.E. Zimmerman, D.I. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 4527.
- ¹⁹C. Montemartini, *Gazz. Chim. Ital.*, 1902, **32**(I), 325.
- ²⁰T. Matsuura *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1968, 4627.
- ²¹J. Reisch *et al.*, *Pharmazie*, 1988, **43**, 15.
- ²²A. Natarajan *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, **129**, 9846.
- ²³P. Commins *et al.*, *Cryst. Growth Des.* 2015, **15**, 1983.