

75. Alcuni α -cheto- γ -lattoni con sostituenti alchilici in posizione γ
di A. Rossi¹⁾ e H. Schinz.

(6 II 48)

In una precedente pubblicazione²⁾ abbiamo descritto la preparazione e le proprietà di alcuni β -alchil e acil- α -cheto- γ -lattoni con la posizione γ quasi sempre libera. Per quanto concerne i composti analoghi con sostituenti γ si riscontrano nella letteratura le seguenti indicazioni:

I primi lavori in merito trattano di sostanze ottenute per condensazione di adatti prodotti di partenza con l'aldeide benzoica; il sostituente in posizione γ è dunque il radicale fenilico³⁾. I dati intorno a composti analoghi γ -alchilici sono spesso insoddisfacenti, specialmente nelle vecchie pubblicazioni. All'inizio di questo secolo nei laboratori di *Claisen*⁴⁾ venne preparato l' α -cheto- β -acetil- γ -metil- γ -lattone. Alcuni anni più tardi *Pastureau*⁵⁾ asserisce d'aver ottenuto attraverso una complicata sintesi l' α -cheto- γ -metil- γ -lattone partendo dal metilpropilchetone. *Wolff*⁶⁾ come pure *De Jong*⁷⁾ ottenero per autocondensazione dell'acido piruvico l' α -cheto- γ -metil- γ -carbossi- γ -lattone, mentre *H. Gault*⁸⁾ preparò i rispettivi esteri. *Hesse*, *Eilbracht* e *Reicheneder*⁹⁾ sintetizzarono l' α -cheto- γ , γ -dimetil- γ -lattone. *F. Fichter* e *Preiswerk*¹⁰⁾ descrivono un α -cheto- β -metil- γ -etil- γ -carbossi- γ -lattone. Indicazioni più interessanti si trovano invece nella letteratura più recente. *H. Gault* e *R. Durant*¹¹⁾ prepararono l' α -cheto- β -carboetossi- γ -metil- γ -lattone e *C. H. Nield*¹²⁾ il rispettivo omologo con il radicale isopropilico in posizione γ .

¹⁾ Le ricerche descritte in questa pubblicazione costituiscono una parte della Tesi di laurea di *A. Rossi* presso la Scuola Politecnica Federale.

²⁾ *H. Schinz e M. Hinder*, Helv. **30**, 1349 (1947).

³⁾ Per es. l' α -cheto- β -carboetossi- γ -fenil- γ -lattone dall'estere dell'acido ossalacetico e aldeide benzoica, *Wislicenus* B. **25**, 3448 (1892); **26**, 2144 (1893). Vedi anche a proposito le indicazioni citate più estesamente nel capitolo A della pubblicazione di *Schinz e Hinder*, l. c.

⁴⁾ Diss. di *K. Vogel von Falckenstein*, Kiel 1901; la preparazione venne effettuata per condensazione dell'enolato sodico dell'acetonossalato d'etile con aldeide acetica.

⁵⁾ Bl. [4] **5**, 227 (1909); in questo lavoro si trovano pochi dati sperimentali. Il lattone così ottenuto è descritto dal suddetto Autore quale liquido con reazione neutra (mancano il p. eb. e i valori dell'analisi), il che non corrisponde affatto col risultato delle nostre ricerche (confronta sotto).

⁶⁾ A. **317**, 4, 17 (1901). Da tale prodotto di condensazione sottoposto a bromurazione e trattato in seguito con fenilidrazina si dovrebbe formare, secondo gli Autori, per eliminazione di HBr e in pari tempo di CO₂ il fenildrazone dell' α -cheto- γ -metil- γ -lattone non saturo in β , γ .

⁷⁾ R. **20**, 81 (1901). ⁸⁾ C. r. **153**, 107 (1911).

⁹⁾ A. **546**, 241 (1941), dall'acido piruvico e acetone con resa insoddisfacente, p. f. 61°.

¹⁰⁾ B. **35**, 1630 (1902); ottenuto riscaldando l'estere dell'acido etossalilpropionico con acido solforico al 70–80%.

¹¹⁾ C. r. **216**, 848 (1943); il composto fu ottenuto quale olio incristallizzabile e caratterizzato quale fenildrazone con p. f. 130°. In questo lavoro non sono citate né analisi né proprietà fisiche del prodotto di condensazione e del suo rispettivo fenildrazone.

¹²⁾ Am. Soc. **67**, 1145 (1945); anche qui mancano dati più approfonditi intorno alle proprietà di tale lattone.

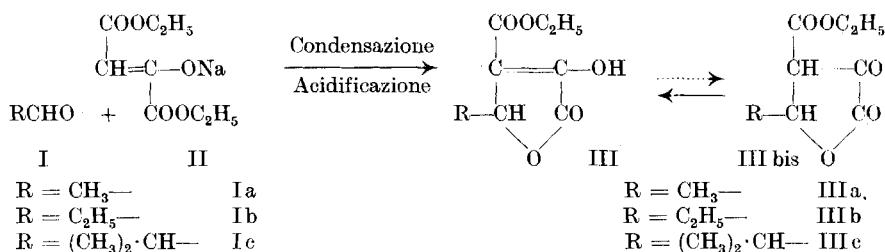
Infine noi¹⁾ pure abbiamo descritto alcuni di tali composti, quali l' α -cheto- β -carboetossi- β , γ -dimetil- γ -lattone, l' α -cheto- β -carboetossi- β -n-amil- γ -metil- γ -lattone, l' α -cheto- β -carboetossi- β -n-amil- γ -n-esil- γ -lattone e l' α -cheto- β -propionil- γ -n-esil- γ -lattone.

Lo scopo principale di questo lavoro era soprattutto lo studio di α -cheto-lattoni senza sostituenti ossigenati in posizione β ²⁾. Siccome in questo campo i dati della letteratura sono alquanto incompleti, ci sembrò opportuno intraprendere ricerche un po' più approfondite e studiare quindi alcuni metodi per la preparazione di tali composti.

A. Preparazione e proprietà degli α -cheto- β -carboetossi- γ -monoalchil- γ -lattoni.

Come abbiamo riferito in una precedente pubblicazione³⁾ gli α -cheto- β -alchil- γ -lattoni vennero da noi ottenuti per scissione chetonica dei rispettivi lattoni con il gruppo carboetossilico in posizione β . Questi ultimi furono preparati per condensazione degli esteri degli acidi α -etossalilici della serie grassa con aldeide formica in presenza di catalizzatori alcalini.

H. Gault e R. Durant⁴⁾ come pure Nield⁵⁾ usarono per le loro condensazioni direttamente l'enolato sodico dell'ossalacetato d'etile. Questo metodo, conosciuto del resto già molto tempo prima da Vogel von Falckenstein, allievo di Claisen, rende superfluo l'impiego di catalizzatori e si dimostra di grande utilità per questa specie di reazioni. Con le aldeidi della serie grassa, eccezion fatta per la formaldeide, si lavora vantaggiosamente, secondo Nield, in una soluzione di alcool anidro.



L'enolato sodico dell'ossalacetato d'etile, facilmente accessibile, sospeso in alcool anidro, vien fatto reagire con la rispettiva aldeide. Terminata la reazione si evapora il solvente e si acidifica il residuo.

Dall'aldeide acetica, propionica, isobutirrica (I a—c) si ottengono gli esteri lattonici (III a—c) con rese di 66,69 e resp. 69 %. Si è dimostrata ingiustificata la supposizione che le aldeidi a catena lineare e in particolar modo l'aldeide acetica potessero dare reagendo con se stesse degli aldoli. Il γ -isopropil-chetolattone (III c) è solido (p. f. 54°)⁶⁾,

¹⁾ Schinz e Hinder, l. c.

²⁾ Particolarmente interessante ci sembrò lo studio dell' α -cheto- γ -metil- γ -lattone, isomero dell' α -cheto- β -metil- γ -lattone già da noi dettagliatamente descritto in precedenza.

³⁾ H. Schinz e M. Hinder, l. c. ⁴⁾ l. c. ⁵⁾ l. c.

⁶⁾ Corrispondente ai dati di Nield.

mentre gli omologhi inferiori (III a e b) sono liquidi quasi incolori, distillabili nell'alto vuoto.

Gli α -cheto- β -carboetossi- γ -alchil- γ -lattoni (IIIb) possiedono in posizione β ancora un atomo d'idrogeno e sono perciò fortemente enolizzati (forma enolica III). Con cloruro ferrico essi danno una intensa colorazione rossa e in soluzione aquosa presentano una reazione acida al tornasole. Neutralizzando il gruppo enolico vien consumata la quantità teorica d'alcali (1 equivalente); l'anello lattonico non si apre in presenza d'idrato di sodio 0,1 n a temp. ambiente. I composti (III) sono oltremodo sensibili e possono essere stabilizzati con aggiunta di tracce d'idrochinone. Considerando le proprietà sopracitate, risulta che questi lattoni differiscono in modo evidente dagli α -cheto- β -alchil- β -carboetossi- γ -lattoni descritti in precedenza¹⁾; questi ultimi non possono enolizzare ed il loro anello lattonico si apre facilmente in presenza di alcali. D'altronde essi si comportano come gli α -cheto- β -monoalchil- γ -lattoni che possiedono pure in posizione β un atomo d'idrogeno mobile.

Con diazometano si formano i metileteri enolici e con cloruro d'acetile in presenza di piridina gli acetati enolici. I derivati di tutte e tre le sostanze (III a—c) sono liquidi distillabili nell'alto vuoto; gli acetati possiedono un p. eb. leggermente superiore a quello del rispettivo lattone con il gruppo enolico libero, mentre gli eteri metilici hanno un p. eb. di poco inferiore. Le rifrazioni molecolari degli enoli e degli eteri presentano un'esaltazione di ca. + 1,9, quelle degli acetati di ca. + 1,5. Siccome gli acetati enolici degli esteri di acidi α -etossalilici della serie grassa²⁾, che possiedono lo stesso sistema di doppi legami coniugati, danno un'esaltazione di ca. + 1,1, si può attribuire la differenza dell'esaltazione all'anello lattonico.

Lo spettro d'assorbimento nell'U.V. dell'acetato enolico (IIIa) dà una curva entro le lunghezze d'onda 220 (limite di misurazione) e 380 m μ con un massimo a 230 m μ , log ϵ = 4,2.

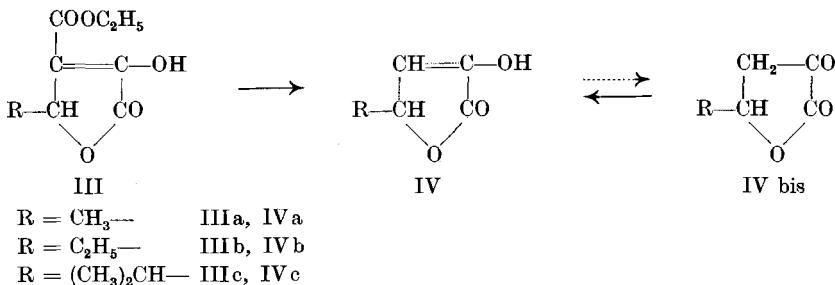
Con anilina gli esteri lattonici (III) danno prodotti di addizione solidi e incolori che devono essere considerati quali idrati di una base di *Schiff* e che si prestano molto bene per caratterizzare i suddetti composti.

B. α -Cheto- γ -monoalchil- γ -lattoni.

La sostituzione del gruppo carboetossilico con un atomo d'idrogeno avviene come per i β -alchil- β -carboetossi- α -cheto- γ -lattoni descritti precedentemente mediante riscaldamento con acidi minerali diluiti. Impiegando acido cloridrico invece di acido solforico si ottengono in questo caso risultati migliori.

¹⁾ Schinz e Hinder, I. c.

²⁾ Determinato con gli acetati enolici degli esteri dell'acido etossalil-propionico e dell'acido etossalil-butirrico. Vedi parte sperimentale.



Gli α -cheto- γ -monoalchil- γ -lattoni (IVa—c) ottenuti in questo modo sono sostanze solide con p. f. basso. Anche essi sono completamente enolizzati e consumano nella titolazione un equivalente d'acqua. Danno con cloruro ferrico una colorazione rosso-secura. Essi sono ancor più instabili dei loro rispettivi esteri lattonici dai quali sono stati preparati e pur aggiungendo idrochinone è impossibile evitare una decomposizione parziale.

Di tutti e tre i lattoni (IVa—c) furono preparati gli eteri metilici e gli acetati enolici. Questi derivati, ad eccezione dell'etere enolico dell' α -cheto- γ -isopropil- γ -lattone, sono liquidi incolori e molto più stabili dei rispettivi lattoni con gruppo enolico libero. Le rifrazioni molecolari dei metileteri presentano esaltazioni di ca. + 0,4 e quelle degli acetati di ca. + 0,7.

Le curve dello spettro d'assorbimento nell'U.V. degli acetati enolici¹⁾ sono simili a quelle dell'acetato dell' α -cheto- β -metil- γ -lattone, descritto in precedenza²⁾. Per l'acetato del lattone IVa si trova un massimo a $220 \text{ m}\mu$ (limite di misurazione), $\log \varepsilon = 3,8$, mentre per gli acetati di IVb e IVc la curva tende ad un massimo che si trova un po' prima di $220 \text{ m}\mu$.

L' α -cheto- γ -metil- γ -lattone (IVa) che a noi interessava maggiormente fonde a $70-73^\circ$ ³⁾. Il suo benzoato enolico possiede un p. f. di

¹⁾ Non abbiamo misurato lo spettro d'assorbimento per i lattoni con il gruppo enolico libero, data la loro instabilità.

²⁾ H. Schinz e M. Hinder, I. c. Nella pubblicazione da noi ripetutamente citata ci sono sfuggiti i seguenti errori, che ora correggiamo:
pag. 1350 linea 4. Il lavoro di Wolff si riferisce all' α -cheto- γ -metil- γ -lattone non saturo in

β, γ (sotto forma di fenildrazone). Confronta questa pubblicazione a pag. 473, Ann. 6.

pag. 1353 linea 15, leggi: lo spettro d'assorbimento misurato per il composto metilato in posizione β .

pag. 1359 linea 10, leggi: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_5$ peso equiv. calc. 186.

pag. 1361 linea 7—8, leggi: la curva dello spettro d'assorbimento nell'U.V. compresa tra 220 e $270 \text{ m}\mu$.

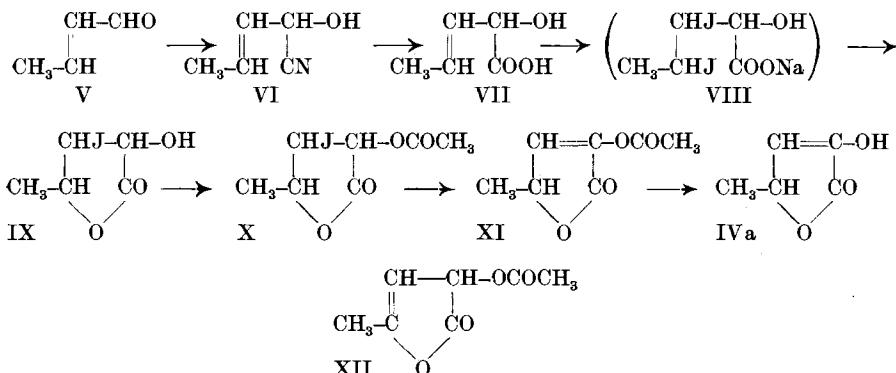
³⁾ A causa della facile decomposizione non si ottiene mai un p. f. più netto. In base alle proprietà di questo prodotto si dimostra che alla sostanza di Pastureau non spetta la formula da lui assegnata. Confronta pag. 473, Ann. 5.

74—74,5° e dà una notevole depressione in miscela con il rispettivo derivato dell' α -cheto- β -metil- γ -lattone dal p. f. 72—73°.

Nel capitolo seguente descriveremo un secondo metodo per la preparazione di tale lattone (IVa).

C. Preparazione dell' α -cheto- γ -metil- γ -lattone partendo dall' α -ossi- β -jodo- γ -metil- γ -lattone.

*Bougault*¹⁾ descrive la preparazione dell' α -ossi- β -jodo- γ -fenil- γ -lattone per jodurazione del sale sodico dell'acido α -ossi- γ -fenil- β , γ -butenico.



In modo analogo noi abbiamo preparato l' α -ossi- β -jodo- γ -metil- γ -lattone (IX). Trattando l'aldeide crotonica (V) con acido cianidrico secco in presenza di alcune gocce di idrato di sodio si ottiene la cianidrina (VI)²⁾, la quale saponificata³⁾ con acido cloridrico conc. in soluzione eterea dà in resa soddisfacente l'acido- α -ossi- β , γ -pentenico (VII). Quest'ultimo allo stato grezzo viene trasformato secondo il sopracitato metodo di *Bougault* nello jodolattone (IX). A tale scopo si neutralizza l'acido (VII) con la quantità calcolata di bicarbonato di sodio e vi si aggiunge una soluzione acquosa di due equivalenti di jodio con joduro di potassio⁴⁾. Estraendo con etere si isola quindi l' α -ossi- β -jodo- γ -metil- γ -lattone (IX) quale sostanza solida dal p. f. 115—116°. Trattando l'ossalattone (IX) con anidride acetica in presenza di tracce di acido solforico, si ottiene l'acetato (X), che riscaldato con piridina⁵⁾ dà in buona resa l'acetato enolico (XI). Le proprietà fisiche di quest'ultimo ed il suo spettro d'assorbimento nell'U.V. corrispondono a

¹⁾ A. ch. [8] 14, 145 (1908).

²⁾ Secondo *Moureu* Bl. [4] 29, 29 (1921).

³⁾ Secondo le indicazioni di *Fittig* e di *Schaak*, A. 299, 34 (1898).

⁴⁾ *Bougault* adopera tre atomi di jodio. Noi abbiamo constatato che la quantità calcolata di due atomi di jodio, come risulta dallo schema sopraffante, ha dato in pratica risultati soddisfacenti.

⁵⁾ L' α -ossi- β -jodo- γ -metil- γ -lattone trattato con piridina dà esclusivamente un prodotto di resinificazione.

quelli dello stesso prodotto ottenuto per acetilazione del lattone (IV a) descritto nel capitolo precedente. L'eliminazione dell'acido jodidrico avviene quindi quantitativamente tra gli atomi di carbonio α e β . Non si constata invece in queste condizioni la formazione dell' α -acetossi-lattone non saturo in β , γ (XII).

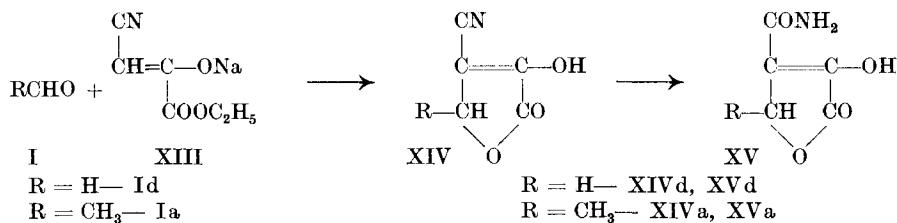
La trasformazione del prodotto (XI) nell'enolo libero (IV a) venne effettuata in due modi: 1) riscaldando con metanolo e con quantità catalitiche di acido cloridrico; 2) per saponificazione con un eccesso di una soluzione d'acido cloridrico 2n.

Il chetolattone così ottenuto possiede, anche dopo ripetute cristallizzazioni, un p. f. di 67—70¹⁾. Il benzoato fonde a 74—74,5⁰ e non dà alcuna depressione in miscela con il derivato analogo da noi preparato e descritto nel capitolo B.

D. α -Cheto- β -cian- γ -lattone e α -cheto- β -cian- γ -metil- γ -lattone.

L'enolato sodico dell'estere dell'acido cianpiruvico (XIII), analogamente a quello dell'ossalacetato d'etile (II), può essere sottoposto alla condensazione con aldeidi alifatiche.

Infatti con la formaldeide si forma l' α -cheto- β -cian- γ -lattone (XIV d). Anche questo composto è fortemente enolizzato, consuma nella titolazione un equivalente d'alcali e dà con cloruro ferrico una colorazione rossa intensa. Il metiletere enolico e l'acetato sono solidi. Con anilina si forma pure in questo caso l'idrato solido di una base di Schiff.



In una Nota precedente²⁾ abbiamo descritto la preparazione dell' α -cheto- γ -lattone ottenuto dall' α -cheto- β -carboetossi- γ -lattone per saponificazione con acido solforico³⁾. Siccome questo metodo dà risultati poco soddisfacenti impiegando grandi quantità di sostanza, abbiamo tentato la saponificazione del cianlattone (XIV d) nella speranza di poter isolare il lattone non sostituito. Tale saponificazione dà purtroppo esclusivamente l' α -cheto- β -carbamido- γ -lattone che fonde decomponendosi a 220⁰ ca.

¹⁾ Il lattone preparato secondo il metodo C è meno puro di quello ottenuto sotto B, che fonde a 70—73⁰.

²⁾ Schinz e Hinder, I. c.

³⁾ Anche impiegando acido cloridrico invece di acido solforico, la saponificazione conduce facilmente a prodotti di resinificazione.

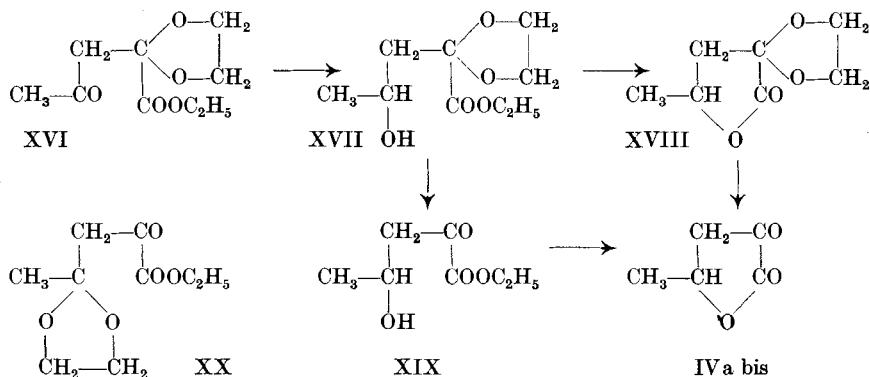
La stessa condensazione con aldeide acetica in soluzione alcoolica conduce all' α -cheto- β -cian- γ -metil- γ -lattone (XIVa).

Quest'ultimo non ha tuttavia potuto essere isolato allo stato puro. Ci è stato però possibile preparare e caratterizzare l'idrato della base di Schiff (p. f. 145—146°) ottenuto trattando il prodotto di condensazione con anilina.

Se si sottopone per lungo tempo il prodotto grezzo all'azione dell'acido cloridrico è possibile isolare anche in questo caso l' α -cheto- β -carbamido- γ -metil- γ -lattone (punto di decomposizione 195°).

E. Ulteriori tentativi di preparazione dell' α -cheto- γ -metil- γ -lattone e dell' α -cheto- β -carboetossi- γ -metil- γ -lattone.

1) Claisen credeva che acetalizzando l'acetonossalato d'etile la reazione avesse luogo sul gruppo carbonilico in posizione α rispetto al carboetossile¹⁾. L'acetale etilenico (XVI) avrebbe quindi dovuto in questo caso condurre, per idrogenazione del gruppo —CO libero, al composto (XVII) e da questo attraverso (XVIII) oppure attraverso (XIX) all' α -cheto- γ -metil- γ -lattone (IVa bis).



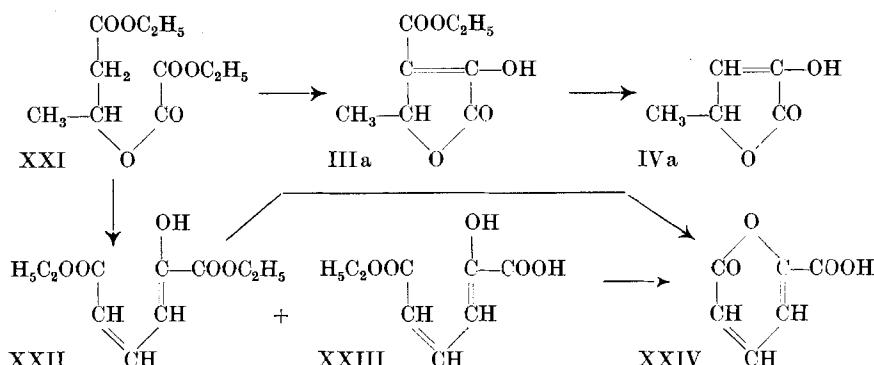
Le nostre indagini non diedero però il risultato sperato, poichè all'acetale dell'acetonossalato d'etile spetta la costituzione (XX), come abbiamo dimostrato in una Nota precedente²⁾.

2) Per condensazione dell'estere β -ossibutirrico con il cloruro d'etossalile in presenza di piridina si ottiene facilmente l'estere dell'acido β -etossalossi-butirrico (XXI). Sottponendo tale composto (XXI) ad una condensazione di Dieckmann noi speravamo di poter pervenire all' α -cheto- β -carboetossi- γ -metil- γ -lattone (IIIa) e da questo all' α -cheto- γ -metil- γ -lattone (IVa) secondo il noto procedimento. La

¹⁾ B. 40, 3909 (1907).

²⁾ A. Rossi e A. Lauchenauer, Helv. 30, 1501 (1947). La supposizione di Claisen, espressa da lui con una certa riserva, si riferisce solo all'acetale dietilico. Servendoci dell'acetale etilenico noi abbiamo dimostrato che l'acetale si forma sul carbonile in posizione γ .

condensazione venne eseguita mediante due equivalenti d'etilato di sodio e diede due prodotti di reazione, di cui uno corrisponde alla formula $C_8H_{10}O_5^1$, p. f. 149°, l'altro alla formula $C_{10}H_{14}O_5$, p. f. 82—83°. Entrambi danno con il cloruro ferrico una colorazione violetto-secura. L'ultimo dei due prodotti, in base al p. f. e all'assenza di depressione del p. f. in miscela, si rivelò identico con l'estere γ -etossalil-crotonico (XXII)², che già a suo tempo³) avevamo ottenuto nella condensazione dell'ossalato d'etile con l'estere dell'acido β -etossi-butirrico. I due prodotti $C_8H_{10}O_5$ e $C_{10}H_{14}O_5$ danno per saponificazione lo stesso composto dal p. f. 226—227°. In base ai valori dell'analisi, al p. f. e all'assenza di depressione del p. f. in miscela, quest'ultimo si identifica con l'acido cumalin-carbonico-(6). Si deve quindi supporre che la sostanza $C_8H_{10}O_5$ corrisponda al monoestere dell'acido γ -ossalil-crotonico (XXIII).



L'estere (XXI) in queste condizioni sperimentalì (due equivalenti d'etilato di sodio) si scinde quindi nell'ossalato d'etile e nell'estere dell'acido crotonico. Questi due composti reagiscono di nuovo tra di loro; il primo si condensa all'atomo di carbonio γ del secondo dando l'estere neutro (XXII). La formazione prevalente di estere acido (XXIII) è da attribuirsi alla facile saponificazione degli α -cheto-esteri.

La sussposta scissione dell'estere (XXI)⁴ in presenza d'alcoolato di sodio concorda con le nostre esperienze fatte sul benzoato del β -ossi-isovalerianato d'etile come pure sul β -etossi-butirrato d'etile.

Ringraziamo la Ditta *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Succrs*, Ginevra, per il contributo a questo lavoro.

¹⁾ La formola bruta di questo composto è casualmente identica a quella del prodotto di condensazione (IIIa) desiderato.

²⁾ (XXII) formulato quale enolo.

³⁾ Schinz e Hinder, I. c., p. 1369, esperimento eseguito da A. Rossi.

⁴⁾ L'estere (XXI) è l'ossalato di un β -ossi-estere.

Parte sperimentale^{1).}

A. Preparazione e proprietà degli α -cheto- β -carboetossi- γ -monoalchil- γ -lattoni.

α -Cheto- β -carboetossi- γ -metil- γ -lattone (IIIa).

Enolato sodico dell'estere dell'acido ossalacetico. In un pallone munito di refrigerante a ricadere contenente una sospensione d'alcoolato di sodio (23 gr. di sodio polverizzato e 46 gr. d'alcool etilico anidro) in 400 cm³ d'etere secco, si versa a piccole porzioni una miscela di 146 gr. d'ossalato d'etile e di 88 gr. d'acetato d'etile che scioglie l'alcoolato. Si riscalda a b.m. per ca. 2 ore. Durante questo tempo la soluzione si rapprende in una massa solida compatta e giallognola. Quest'ultima abbandonata a sè durante la notte viene in seguito essiccata nel vuoto e finemente polverizzata. L'enolato sodico così ottenuto può essere conservato a lungo in un ambiente secco. Resa: pressochè quantitativa.

Condensazione con aldeide acetica. In un pallone a tre colli munito di refrigerante, di agitatore e di termometro, si introducono 100 cm³ d'alcool etilico anidro e 30 gr. di enolato sodico dell'estere dell'acido ossalacetico finemente polverizzato.

Alla sospensione del sale di sodio si aggiungono agitando energicamente 10 gr. d'aldeide acetica. La temperatura interna sale a 40—45° e la sospensione si scioglie nell'alcool. Si mantiene a tale temperatura riscaldando con un bagno ad olio e si agita ancora per 5 ore.

Il contenuto del pallone si trasforma lentamente in una massa solida pastosa di color bruno, la quale è in seguito essiccata nel vuoto per eliminare la maggior parte del solvente ed è decomposta a freddo in presenza d'etere con acido cloridrico (1 parte d'acido cloridrico conc. e 1 parte di ghiaccio) fino a leggera reazione acida.

La soluzione acquosa è estratta ancora due volte con etere; gli estratti eterei vengono lavati con acqua. Il residuo della soluzione etera stabilizzato con una traccia d'idrochinone viene distillato nel vuoto. All'inizio della distillazione si nota una notevole formazione di gas, dovuta alla decomposizione dell'estere dell'acido ossalacetico che non si è condensato con l'aldeide acetica; in seguito si raccoglie senza difficoltà una frazione (18 gr. = 66% del teorico) che distilla a 108—115° (0,15 mm), come olio limpido, leggermente colorato di giallo, che dà con una soluzione alcoolica di cloruro ferroso una intensa colorazione rossa.

Ripetendo la distillazione due volte si ottiene un olio denso incoloro con le seguenti proprietà²⁾:

p. eb. _{0,08} = 96—98°; n_D¹⁹ = 1,4920; d₄¹⁹ = 1,2540; R.M._D calc. per C₈H₁₀O₅ 41,30; trov. 43,10; E.M._D = +1,80

3,926 mg. di sostanza danno 7,429 mg. CO₂ e 1,898 mg. H₂O

C₈H₁₀O₅ calc. C 51,61% H 5,41%
trov. „ 51,63% „ 5,41%

Titolazione: 0,130 gr. di sostanza sono neutralizzati da 7,2 cm³ di NaOH 0,1-n. (fenolftaleina), ossia 1,03 equivalenti.

C₈H₁₀O₅ peso equivalente: calc. 186 trov. 180

Derivati dell' α -cheto- β -carboetossi- γ -metil- γ -lattone.

Prodotto d'addizione con anilina. Ad una soluzione di 0,75 gr. di lattone in 5 cm³ d'etere anidro si aggiungono 0,3 gr. d'anilina. Il prodotto di addizione precipita immediatamente sotto forma di fiocchi leggermente gialli. Si filtra alla pompa e si lava il precipitato con etere di petrolio. Ricristallizzando quattro volte da una miscela di benzene e d'etere di petrolio si ottengono dei fiocchi bianchissimi fondenti a 98—99°.

4,054 mg. di sostanza danno 8,944 mg. CO₂ e 2,236 mg. H₂O

C₁₄H₁₇O₅N calc. C 60,20% H 6,14%
trov. „ 60,21% „ 6,17%

¹⁾ I punti di fusione non sono stati corretti.

²⁾ Dopo alcuni giorni la sostanza pura cristallizza in gran parte; p. f. tra 25 e 35°.

Prodotto d'addizione con fenilidrazina. 0,3 gr. di fenilidrazina disciolta in 3 cm³ d'etere anidro, aggiunti ad una soluzione di 0,5 gr. di lattone in 5 cm³ d'etere danno un precipitato bianco-giallognolo. Con ripetute cristallizzazioni dal benzene si ottiene un prodotto che conserva la tinta giallognola e che fonde a 117—117,5°.

3,812 mg. di sostanza danno 8,050 mg. CO₂ e 2,090 mg. H₂O

C₁₄H₁₈O₅N₂ calc. C 57,13% H 6,17%

trov. „ 57,60% „ 6,13%

Acetato enolico. Ad una soluzione di 9 gr. di lattone e 5 gr. di piridina pura in 80 cm³ d'etere anidro si aggiungono a piccole porzioni 5 gr. di cloruro d'acetile disciolto in 10 cm³ d'etere anidro. Si riscalda in seguito a ricadere per tre ore e si lascia riposare durante la notte. La miscela è quindi decomposta con ghiaccio, lo strato etero viene separato dall'acqua e dibattuto a freddo dapprima con acido cloridrico dil. e poi con acqua. Il residuo della soluzione eterea che non dà più alcuna colorazione con cloruro ferrico viene distillato nel vuoto. Resa: 8,9 gr. = 80% del teorico.

p. eb. _{0,1} = 108°; n_D²² = 1,4661; d₄²² = 1,2110; R.M._D calc. per C₁₀H₁₂O₆ 50,67;
trov. 52,20; E.M._D = +1,53

3,635 mg. di sostanza danno 7,019 mg. CO₂ e 1,766 mg. H₂O

C₁₀H₁₂O₆ calc. C 52,63% H 5,30%

trov. „ 52,68% „ 5,43%

Metiletere enolico. In un pallone da 500 cm³ si introduce una soluzione di 10,9 gr. di lattone in 50 cm³ d'etere. Si raffredda quindi con una miscela frigorifera e si aggiunge goccia a goccia una soluzione etera di diazometano fino a che lo sviluppo di azoto sia terminato ed una prova della soluzione non dia più alcuna colorazione rossa con cloruro ferrico. Si lascia poi a sè durante la notte. Il prodotto ottenuto (Resa pressochè quantitativa) possiede le seguenti proprietà fisiche:

p. eb. _{0,07} = 91—92°; n_D²⁰ = 1,4813; d₄²⁰ = 1,1902; R.M._D calc. per C₉H₁₂O₅ 46,04;
trov. 47,89; E.M._D = +1,85

3,854 mg. di sostanza danno 7,596 mg. CO₂ e 2,062 mg. H₂O

C₉H₁₂O₅ calc. C 53,99% H 6,04%

trov. „ 53,79% „ 5,99%

α-Cheto-β-carboetossi-γ-etil-γ-lattone (III b).

Si condensano 31 gr. d'enolato sodico dell'estere dell'acido ossalacetico in 100 cm³ d'alcool etilico anidro con 13 gr. d'aldeide propionica secondo il metodo descritto per la preparazione dell'*α-cheto-β-carboetossi-γ-metil-γ-lattone*, avendo cura di tenere la miscela per almeno 24 ore ad una temperatura di ca. 50°. Per la decomposizione del prodotto di condensazione si usa il benzene quale solvente. Il lattone distilla la prima volta a 121—125° (0,5 mm), è un olio denso giallognolo e pesa 20,5 gr. (Resa = 69% del teorico). Rettificato ancora due volte nell'alto vuoto passa quale liquido incoloro dalle seguenti proprietà:

p. eb. _{0,16} = 105—106°; n_D²² = 1,4873; d₄²² = 1,2047; R.M._D calc. per C₉H₁₂O₅ 45,92; trov. 47,82 E.M._D = +1,90

3,376 mg. di sostanza danno 6,664 mg. CO₂ e 1,796 mg. H₂O

C₉H₁₂O₅ calc. C 53,99% H 6,04%

trov. „ 53,86% „ 5,96%

Derivati dell'α-cheto-β-carboetossi-γ-etil-γ-lattone.

Prodotto d'addizione con anilina. In una soluzione di 0,75 gr. di lattone disciolti in 4 cm³ d'etere anidro si introducono 0,45 gr. d'anilina. La soluzione assume una colorazione violetta e per aggiunta di etere di petrolio precipita il prodotto di addizione sotto forma

di fiocchi bianchi (1,05 gr.). Ricristallizzato da una miscela di benzene e di cicloesano, il derivato fonde a 83—83,5°.

3,900 mg. di sostanza danno 8,772 mg. CO₂ e 2,268 mg. H₂O
 $C_{15}H_{19}O_5N$ calc. C 61,42% H 6,53%
 trov. ,, 61,38% ,, 6,51%

Acetato enolico. 6 gr. di lattone e 3,1 gr. di piridina disciolti in 80 cm³ d'etere anidro danno con 3 gr. di cloruro d'acetile 5,9 gr. d'acetato enolico (Resa = 81% del teorico).

p. eb. _{0,1} = 110°; n_D¹⁸ = 1,4670; d₄¹⁸ = 1,1816; R.M._D calc. per $C_{11}H_{14}O_6$ | \bar{I} | 55,29; trov. 56,88; E.M._D = +1,61

3,478 mg. di sostanza danno 6,941 mg. CO₂ e 1,834 mg. H₂O
 $C_{11}H_{14}O_6$ calc. C 54,54% H 5,85%
 trov. ,, 54,46% ,, 5,90%

Metiletere enolico. 7 gr. di lattone disciolti in 50 cm³ d'etere danno con una soluzione eterea di diazometano 7,1 gr. di metiletere enolico.

p. eb. _{0,15} = 88°; n_D²³ = 1,4770; d₄²³ = 1,1515; R.M._D calc. per $C_{10}H_{14}O_5$ | \bar{I} | 50,66; trov. 52,56; E.M._D = 1,90

3,420 mg. di sostanza danno 7,014 mg. CO₂ e 2,028 mg. H₂O
 $C_{10}H_{14}O_5$ calc. C 56,07% H 6,59%
 trov. ,, 55,97% ,, 6,64%

α-Cheto-β-carboetossi-γ-isopropil-γ-lattone (IIIc)¹⁾.

Condensando 31 gr. d'enolato di sodio dell'estere dell'acido ossalacetico, sospesi in 100 cm³ d'alcool etilico anidro, con 13,5 gr. d'aldeide isobutirrica, secondo il metodo descritto per la preparazione dell'α-cheto-β-carboetossi-γ-etyl-γ-lattone, si ottiene un prodotto che distilla a 105—107° (0,1 mm.) e che cristallizza immediatamente (p. f. 54°). Resa: 21,8 gr. = 69% del teorico.

Titolazione: 140 mg. di sostanza sono neutralizzati (fenolftaleina) con 7,0 cm³ di NaOH 0,1n, corrispondenti a 1,07 equiv.

$C_{10}H_{14}O_5$ peso-equiv. calc. 214 trov. 200

Derivati dell'α-cheto-β-carboetossi-γ-isopropil-γ-lattone¹⁾.

Prodotto di addizione con anilina. 0,7 gr. di sostanza disciolti in 5 cm³ d'etere danno con 0,35 gr. d'anilina un precipitato bianco, che ricristallizzato tre volte da una miscela di benzene e cicloesano fonde a 98,5°.

3,754 mg. di sostanza danno 8,590 mg. CO₂ e 2,300 mg. H₂O
 $C_{16}H_{21}O_5N$ calc. C 62,52% H 6,89%
 trov. ,, 62,44% ,, 6,86%

Acetato enolico. 5 gr. di lattone e 3,5 gr. di piridina disciolti in 30 cm³ d'etere anidro, trattati con 2,5 gr. di cloruro d'acetile, danno (vedi enolacetati precedenti) un olio denso (5 gr.) con le seguenti proprietà:

p. eb. _{0,1} = 110—111°; n_D^{18,5} = 1,4652; d₄^{18,5} = 1,1548; R.M._D calc. per $C_{12}H_{18}O_6$ | \bar{I} | 59,91; trov. 61,37; E.M._D = +1,46

3,614 mg. di sostanza danno 7,447 mg. CO₂ e 2,016 mg. H₂O
 $C_{12}H_{18}O_6$ calc. C 56,24% H 6,29%
 trov. ,, 56,23% ,, 6,24%

¹⁾ In collaborazione con M. Flury.

Metiletere enolico. Seguendo il metodo per la preparazione dei metileteri enolici precedenti, da 5 gr. di sostanza si ottengono per trattamento con diazometano 4,4 gr. d'un olio con le proprietà seguenti:

p. eb. $_{0,1} = 98^{\circ}$; $n_D^{20} = 1,4758$; $d_4^{20} = 1,1240$; R.M._D calc. per $C_{11}H_{16}O_5$ $\bar{I} = 55,27$; trov. 57,25; E.M._D = +1,97

3,900 mg. di sostanza danno 8,245 mg. CO_2 e 2,441 mg. H_2O

$C_{11}H_{16}O_5$	calc. C 57,88%	H 7,07%
trov. , ,	57,69%	, , 7,00%

Acetato enolico dell'estere α -etossalil-propionico¹⁾.

5 gr. di estere etossalil-propionico e 2,1 gr. di piridina sciolti in 20 cm³ d'etere anidro vengono raffreddati in miscela frigorifera e agitando si aggiungono a gocce 3 gr. di cloruro d'acetile. Dopo aver riscaldato a ricadere su b.m. per due ore, si decompone la miscela con acido cloridrico 2-n. ghiacciato. La soluzione eterica viene dibattuta a freddo con idrato di sodio 2-n. e lavata con acqua. Il residuo della soluzione eterica viene distillato nell'alto vuoto.

p. eb. $_{0,2} = 95—96^{\circ}$; $n_D^{20} = 1,4498$; $d_4^{20} = 1,1186$; R.M._D calc. per $C_{11}H_{16}O_6$ $\bar{I} = 57,49$; trov. 58,65; E.M._D = +1,16

3,879 mg. di sostanza danno 7,654 mg. CO_2 e 2,371 mg. H_2O

$C_{11}H_{16}O_6$	calc. C 54,09%	H 6,60%
trov. , ,	53,85%	, , 6,84%

Acetato enolico dell'estere α -etossalil-butirrlico²⁾.

Usando il procedimento descritto precedentemente da 10 gr. di estere dell'acido etossalil-butirrlico si ottengono 6,1 gr. di acetato enolico corrispondenti a una resa di 61% del teorico.

p. eb. $_{0,04} = 98—99^{\circ}$; $n_D^{20} = 1,4500$; $d_4^{20} = 1,0968$; R.M._D calc. per $C_{12}H_{18}O_6$ $\bar{I} = 62,11$; trov. 63,28; E.M._D = +1,17

3,914 mg. di sostanza danno 8,025 mg. CO_2 e 2,478 mg. H_2O

$C_{12}H_{18}O_6$	calc. C 55,80%	H 7,03%
trov. , ,	55,95%	, , 7,08%

B. α -Cheto- γ -monoalchil- γ -lattoni.

α -Cheto- γ -metil- γ -lattone (IVa).

3,6 gr. di α -cheto- β -carboetossi- γ -metil- γ -lattone stabilizzati con idrochinone vengono aggiunti ad una miscela di 10 cm³ d'acido cloridrico conc., di 18 cm³ d'acqua e di 6 cm³ d'acido acetico. Si riscalda poi per quattro ore in un bagno ad olio alla temperatura di 110° e si estrae la soluzione acida per quattro ore con etere. Eliminati i solventi ad una temperatura non superiore ai 60—70° (11 mm.), si rettifica il residuo nell'alto vuoto. Il lattone distilla a 70—72° (0,1 mm.), è un prodotto solido bianco e dà con una soluzione alcoolica di cloruro ferrico una colorazione rosso-scura.

Ricristallizzando da una miscela di benzene e di cicloesano si ottengono dei cristalli che fondono a 70—73°. Subito dopo la purificazione il lattone viene essiccato per tre ore nell'alto vuoto e sottoposto all'analisi²⁾. Resa: 1,7 gr. = 75% del teorico.

3,810 mg. di sostanza danno 7,311 mg. CO_2 e 1,835 mg. H_2O

$C_5H_8O_3$	calc. C 52,63%	H 5,30%
trov. , ,	52,37%	, , 5,39%

¹⁾ In collaborazione con V. Kälin.

²⁾ Se l'analisi viene fatta il giorno dopo, si ottengono valori dell'1% troppo bassi.

Derivati dell'α-cheto-γ-metil-γ-lattone.

Benzoato enolico. 1,5 gr. di lattone vengono disciolti con 1,5 gr. di piridina in 50 cm³ d'etere anidro. Alla soluzione si aggiungono a piccole porzioni 2,3 gr. di cloruro di benzoile disciolti pure in 10 cm³ d'etere. Dopo aver riscaldato per un'ora e mezzo a b.m. si decomponne la miscela con ghiaccio e con acido cloridrico diluito. Evaporando la soluzione eterea rimane un residuo cristallino, che, filtrato alla pompa, lavato ripetutamente con etere di petrolio per eliminare le ultime tracce di cloruro di benzoile inalterato, fonde a 74°.

Ricristallizzando due volte da una miscela di benzene e di cicloesano, si ottengono dei cristalli bianchi fondenti a 74—74,5°.

3,848 mg. di sostanza danno 9,300 mg. CO₂ e 1,579 mg. H₂O

C₁₂H₁₀O₄ calc. C 66,05% H 4,62%
trov. , , 65,96% , , 4,59%

Acetato enolico. 11 gr. di lattone disciolti con 9,5 gr. di piridina in 70 cm³ d'etere anidro danno con 9 gr. di cloruro d'acetile 10,46 gr. d'acetato enolico. Resa = 70% del teorico.

p. eb. _{0,05} = 78—80°; n_D²⁰ = 1,4651; d₄²⁰ = 1,1996; R.M._D calc. per C₇H₈O₄ 35,16;
trov. 35,99; E.M._D = +0,83

3,819 mg. di sostanza danno 7,522 mg. CO₂ e 1,758 mg. H₂O

C₇H₈O₄ calc. C 53,84% H 5,16%
trov. , , 53,75% , , 5,15%

Metiletere enolico. A 3,5 gr. di lattone disciolti in 20 cm³ d'etere viene aggiunta una soluzione eterica di diazometano. La soluzione dopo essere stata abbandonata a sè durante la notte, viene lavata con carbonato di sodio 2-n. fino a scomparsa della colorazione rossa con cloruro ferrico. Si lava poi con acqua, si evapora il solvente e si rettifica il residuo nell'alto vuoto. Resa: 2,6 gr. = 66% del teorico.

p. eb. _{0,1} = 71—72°; n_D¹⁹ = 1,4673; d₄¹⁹ = 1,1475; R.M._D calc. per C₆H₈O₃ 30,53;
trov. 30,99; E.M._D = +0,46

3,979 mg. di sostanza danno 8,228 mg. CO₂ e 2,271 mg. H₂O

C₆H₈O₃ calc. C 56,24% H 6,29%
trov. , , 56,43% , , 6,39%

α-Cheto-γ-etil-γ-lattone (IV b).

7 gr. di α-cheto-β-carboetossi-γ-etil-γ-lattone stabilizzati con idrochinone vengono aggiunti ad una miscela di 20 cm³ di acido cloridrico, di 10 cm³ d'acqua e di 10 cm³ d'acido acetico, e riscaldati per quattro ore in un bagno ad olio della temperatura di 120°. Si estrae quindi per sei ore con etere e si distilla il residuo nell'alto vuoto.

A 79—80° (0,08 mm.) passa un olio denso leggermente giallognolo che solidifica dopo qualche tempo e che dà con cloruro ferrico una colorazione rossa. Il prodotto grezzo, lavato con poco etere, fonde a 43—45°. Ricristallizzando da una miscela di benzene e di cicloesano il lattone si presenta in parte sotto forma cristallina e in parte amorfo. Per l'analisi viene usata una frazione del prodotto distillato due volte nell'alto vuoto¹⁾. Resa: 3,39 gr. = 75% del teorico.

4,426 mg di sostanza danno 9,010 mg. CO₂ e 2,556 mg. H₂O

C₆H₈O₃ calc. C 56,24% H 6,29%
trov. , , 55,55% , , 6,46%

Derivati dell'α-cheto-γ-etil-γ-lattone.

Acetato enolico. Facendo reagire una soluzione eterica di 4,2 gr. di lattone e di 3,0 gr. di piridina con 3 gr. di cloruro d'acetile, si ottengono 4,5 gr. d'acetato enolico.

¹⁾ Questa analisi è stata fatta il giorno dopo.

p. eb. _{0,08} = 85—86°; $n_D^{18} = 1,4659$; $d_4^{18} = 1,1658$; R.M._D calc. per $C_8H_{10}O_4$ 11
39,78; trov. 40,42; E.M._D = +0,64

3,470 mg. di sostanza danno 7,174 mg. CO_2 e 1,830 mg. H_2O

$C_8H_{10}O_4$ calc. C 56,46% H 5,92%
trov. , , 56,41% , , 5,89%

Metiletere enolico. A 3,3 gr. di lattone disciolti in 10 cm³ d'etere viene aggiunta una soluzione eterea di diazometano e si lascia a sè durante la notte. Evaporato l'etere, si distilla il residuo nell'alto vuoto.

p. eb. _{0,1} = 76—77°; $n_D^{20} = 1,4690$; $d_4^{20} = 1,1138$; R.M._D calc. per $C_7H_{10}O_3$ 11 35,15;
trov. 35,54; E.M._D = +0,39

3,423 mg. di sostanza danno 7,428 mg. CO_2 e 2,118 mg. H_2O

$C_7H_{10}O_3$ calc. C 59,14% H 7,09%
trov. , , 59,22% , , 6,91%

α -Cheto- γ -isopropil- γ -lattone (IVc)¹⁾.

7 gr. di α -cheto- β -carboetossi- γ -isopropil- γ -lattone saponificati con una miscela di 20 cm³ di acido cloridrico conc., di 20 cm³ d'acqua e di 10 cm³ d'acido acetico ad una temperatura di 120° danno 2,2 gr. d'un olio, che distilla a 94—96° (0,1 mm.). La sostanza cristallizza immediatamente e dà con cloruro ferroico una colorazione rossa. Dopo ripetute cristallizzazioni da una miscela di benzene e di cicloesano il lattone fonde a 69,5°.

3,792 mg. di sostanza danno 8,210 mg. CO_2 e 2,403 mg. H_2O

$C_7H_{10}O_3$ calc. C 59,14% H 7,09%
trov. , , 59,08% , , 7,09%

Derivati dell' α -cheto- γ -isopropil- γ -lattone¹⁾.

Acetato enolico. 2,7 gr. di lattone e 2,5 gr. di piridina disciolti in 20 cm³ d'etere anidro vengono trattati con 2 gr. di cloruro d'acetile. Si ottengono in tal modo 2,65 gr. d'acetato enolico.

p. eb. _{0,08} = 89—91°; $n_D^{20,5} = 1,4662$; $d_4^{20,5} = 1,1270$; R.M._D calc. per $C_9H_{12}O_4$ 11
44,40; trov. 45,28; E.M._D = +0,88

3,700 mg. di sostanza danno 7,967 mg. CO_2 e 2,192 mg. H_2O

$C_9H_{12}O_4$ calc. C 58,69% H 6,57%
trov. , , 58,76% , , 6,63%

Metiletere enolico. 2,7 gr. di lattone danno 2,4 gr. d'etere enolico che solidifica già allo stato grezzo e che distilla a 95° (0,1 mm.).

Ricristallizzando quattro volte dall'etere di petrolio si ottengono dei cristalli bianchi fondenti a 58°. Resa = 80% del teorico.

3,742 mg. di sostanza danno 8,391 mg. CO_2 e 2,625 mg. H_2O

$C_9H_{12}O_4$ calc. C 61,52% H 7,75%
trov. , , 61,19% , , 7,85%

C. Preparazione dell' α -cheto- γ -metil- γ -lattone partendo dall' α -ossi- β -jodo- γ -metil- γ -lattone.

Acido α -ossi- β , γ -pentenico (VII).

Cianidrina dell'aldeide crotonica (VI). In un pallone contenente 58 gr. d'aldeide crotonica si introducono 30 gr. di acido cianidrico gassoso secco. Aggiungendo sei gocce di idrato di sodio 4-n., la reazione procede rapidamente con sviluppo di calore (60°). Dopo

¹⁾ In collaborazione con M. Flury.

circa due ore, a reazione ultimata, si versano nella miscela venti gocce di acido fosforico conc. e si riscalda a b.m. per eliminare l'acido cianidrico eccedente. In seguito si distilla il residuo nel vuoto. p. eb. $_{13} = 105$ — 106° . Resa: 59 gr. = 74% del teorico.

Saponificazione della cianidrina. Alla soluzione di 59 gr. di cianidrina in 120 cm^3 d'etere e raffreddata a -16° , si aggiungono a piccole porzioni 70 gr. d'acido cloridrico conc., agitando ripetutamente e mantenendo la temperatura a -13° . Indi si lascia a sè la reazione badando che la temperatura della soluzione raggiunga quella ambiente nello spazio di sei ore. Dopo altre ventiquattro ore la soluzione, nella quale si sono formati numerosissimi cristalli di cloruro d'ammonio, viene trattata con ulteriori 40 gr. di acido cloridrico conc. a freddo e abbandonata a sè per cinque giorni.

Dopo aver separato per filtrazione i cristalli di cloruro d'ammonio, si aggiunge al liquido quasi incoloro una soluzione di idrato di sodio conc. fino a leggera reazione alcalina e si estraggono con etere le sostanze neutre e basiche. Si acidifica di nuovo la parte acquosa con acido cloridrico conc. estraendola con etere. L'estrazione dell'acido α -ossi- β , γ -penitenico (VII) con etere viene protratta per dieci giorni data la grande solubilità di tale acido in acqua. Evaporato l'etere ed essicato il residuo nel vuoto, si ottengono 57,9 gr. di un liquido denso che contiene 45,6 gr. d'acido. L'acido così ottenuto è sufficientemente puro per la reazione seguente. Resa: 45,6 gr. = 65% del teorico circa.

α -Ossi- β -jodo- γ -metil- γ -lattone (IX)¹⁾.

a) con 2,6 equivalenti atomici di jodio: si sciolgono 30,5 gr. d'acido grezzo (= 24,1 gr. d'acido puro) in 200 cm^3 d'acqua, si neutralizzano con 19 gr. di bicarbonato di sodio (= 10% in eccesso) e si aggiungono a piccole porzioni 68 gr. di jodio (= 2,6 atomi) e 80 gr. di joduro di potassio disciolti pure in 200 cm^3 d'acqua. Dopo 24 ore la soluzione viene dibattuta in un imbuto separatore con solfato di sodio fino a scolorazione²⁾. Si estrae poi ripetutamente con etere. Evaporando l'etere si ottengono 39 gr. di lattone grezzo, cristallino, colorato lievemente di bruno. Quest'ultimo, ricristallizzato tre volte dall'acqua (solubilità 1:10), si presenta sotto forma di aghetti bianchi fondenti a 115 — 116° . Resa: 29,7 gr. di lattone puro = 59% ca. del teorico.

3,714 mg. di sostanza danno 3,373 mg. CO_2 e 0,994 mg. H_2O
3,032 mg. di sostanza danno 2,941 mg. AgJ

$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_3\text{J}$	calc. C 24,81%	H 2,92%	J 52,44%
	trov. „ 24,78%	„ 3,00%	„ 52,44%

b) con ca. 2 equivalenti atomici di jodio: 21,7 gr. d'acido grezzo (= 17,1 gr. d'acido puro) disciolti in 140 cm^3 d'acqua, trattati come sopra con 13,5 gr. di bicarbonato di sodio (9% in eccesso), con 38,3 gr. di jodio (= ca. 2 atomi) e 50 gr. di joduro di potassio disciolti in 150 cm^3 d'acqua, danno 26 gr. di lattone grezzo. Resa: 19,6 gr. di lattone puro = 55% del teorico.

α -Acetossi- β -jodo- γ -metil- γ -lattone (X)³⁾.

11 gr. di α -ossi- β -jodo- γ -metil- γ -lattone (IX) sciolti a caldo in 35 cm^3 d'anidride acetica contenente 1—2 gocce d'acido solforico conc. vengono riscaldati per quattro ore a b.m.

Dopo aver neutralizzato l'acido solforico con poco carbonato di sodio, si evapora nel vuoto l'acido acetico e l'eccesso d'anidride acetica. La soluzione eterea del prodotto di reazione è lavata in seguito con bicarbonato di sodio 2-n. Evaporando l'etere si ottiene un

¹⁾ In collaborazione con E. Vogel e P. Bächli.

²⁾ Con aggiunta di piccole quantità di bicarbonato di sodio si mantiene l'ambiente sempre leggermente alcalino.

³⁾ Con cloruro d'acetile (senza piridina) non ci è stato possibile ottenere l'acetato X.

residuo oleoso denso (12,5 gr.), che si rapprende immediatamente in una massa solida. Per ricristallizzazione da una miscela di acetato d'etile e di cicloesano si formano dei piccoli prismi bianchi fondenti a 61—62°. Resa: pressochè quantitativa.

3,855 mg. di sostanza danno 4,218 mg. CO₂ e 1,060 mg. H₂O

C ₇ H ₈ O ₄ J	calc.	C 29,70%
		H 2,85%
	trov.	,, 29,86% ,,, 3,08%

*Eliminazione di acido jodidrico dall'α-acetossi-β-jodo-γ-metil-γ-lattone
con piridina.*

7,4 gr. dell'acetato ottenuto nel modo descritto sopra vengono riscaldati a b.m. con 19 gr. di piridina. Dopo 10 minuti circa lo jodidrato di piridina si separa spontaneamente in piccole squamette grigie. Si riscalda ancora per un'ora, si diluisce con etere anidro e si filtra alla pompa il sale lavandolo ripetutamente con etere. Dal filtrato si evapora dapprima l'etere, indi nel vuoto (15 mm.) ed a 60° circa l'eccesso di piridina.

Il residuo vien rettificato e si ottengono in tal modo 3,65 gr. (Resa: 90% del teorico) d'un liquido giallognolo che distilla a 79—83° (0,18 mm.).

L'acetato enolico dell'α-cheto-γ-metil-γ-lattone ridistillato si presenta come un olio incoloro dalle seguenti proprietà:

p. eb. _{0,03} = 75—76°; n_D²⁰ = 1,4653; d₄²⁰ = 1,2104; R.M._D calc. per C₇H₈O₄ 35,16; trov. 35,68; E.M._D = +0,52

3,789 mg. di sostanza danno 7,513 mg. CO₂ e 1,621 mg. H₂O

C ₇ H ₈ O ₄	calc.	C 53,84%
		H 5,16%
	trov.	,, 54,11% ,,, 4,79%

α-Cheto-γ-metil-γ-lattone (IVa).

a) *per saponificazione con tracce di acido cloridrico in alcool metilico.* Si fa bollire per due ore a lento riflusso la soluzione di 1 gr. d'acetato enolico (stabilizzato con idrochinone) in 10 cm³ di metanolo anidro contenente il 0,2% di acido cloridrico secco. L'eccesso di metanolo e l'acetato d'etile formatosi durante la reazione vengono evaporati alla pompa. Il residuo oleoso rettificato nell'alto vuoto dà un prodotto solido bianco che distilla a 70—72° (0,15 mm.).

Purificando più volte il lattone per ricristallizzazione da una miscela di benzene e di cicloesano si ottengono dei piccoli prismi bianchi fondenti tra 67—70°, i quali con una soluzione alcoolica di cloruro ferrico danno una colorazione rosso-scura (La ricristallizzazione del lattone con tracce d'idrochinone non ha migliorato il p. f.). Resa in prodotto grezzo: 0,55 gr. = 80% del teorico.

3,998 mg. di sostanza danno 7,626 mg. CO₂ e 1,937 mg. H₂O

C ₅ H ₆ O ₃	calc.	C 52,63%
		H 5,30%
	trov.	,, 52,05% ,,, 5,42%

b) *per saponificazione con una soluzione di acido cloridrico 2-n.:* a 20 cm³ di acido cloridrico 2-n. si aggiungono 3 gr. di acetato enolico stabilizzato con idrochinone e si riscalda per due ore in un bagno ad olio alla temperatura di 110°. Poi si estrae con etere per cinque ore. Distillando come sopra il residuo oleoso della soluzione eterica si ottengono 1,55 gr. di α-cheto-γ-metil-γ-lattone. Resa in prodotto grezzo: 1,55 gr. = 70% del teorico.

Il benzoato enolico dell'α-cheto-γ-metil-γ-lattone fonde a 74—74,5° e non dà alcuna depressione del p. f. in miscela con il benzoato del lattone ottenuto secondo il primo metodo descritto sotto B.

D. α -Cheto- β -cian- γ -lattone e α -cheto- β -cian- γ -metil- γ -lattone¹⁾. **α -Cheto- β -cian- γ -lattone (XIV d).**

Enolato sodico del cianpiruvato d'etile (XIII)²⁾. In un pallone munito di refrigerante, contenente una sospensione d'alcoolato di sodio (23 gr. di sodio polverizzato e 46 gr. d'alcool etilico anidro) in 400 cm³ d'etere secco, si versano a piccole porzioni 146 gr. d'ossalato d'etile, che sciolgono l'alcoolato. Si aggiungono lentamente 41 gr. d'acetonitrile e si riscalda a b.m. per un'ora. Dopo 16 ore precipita il sale sodico del prodotto di condensazione. Si evapora l'etere, si essica nel vuoto e si polverizza finemente la sostanza. Resa: 154 gr. = 95,6% del teorico.

Condensazione con formalina. In un pallone a tre colli munito di agitatore e di termometro si agitano energeticamente 40 gr. d'enolato di sodio sospesi in 60 cm³ d'acqua e si aggiungono 23,3 gr. di soluzione acquosa di formalina al 35% (eccesso del 10%). La temperatura della miscela sale spontaneamente a 40° e il sale si scioglie completamente. Dopo un'ora circa si separa un precipitato di color giallo-bruno. Si raffredda quindi a 5° e si acidifica, agitando, con 19 gr. di acido cloridrico conc.

La soluzione acida leggermente rossa, stabilizzata con idrochinone, deposita dopo due ore numerosi piccoli cristalli, i quali, filtrati e lavati con etere di petrolio ed essiccati nel vuoto, fondono decomponendosi a 165—168° e danno con una soluzione acquosa di cloruro ferrico una intensa colorazione rosso-bruna.

Ricristallizzando da una miscela di acetato d'etile e di cicloesano, si ottengono dei cristalli bianchi che fondono per decomposizione a 170°. Resa: 14,5 gr. = 47% del teorico.

3,971 mg. di sostanza danno 6,974 mg. CO₂ e 0,834 mg. H₂O

C₅H₃O₃N calc. C 48,01% H 2,42%

trov. „ 47,93% „ 2,35%

Titolazione: 0,0625 gr. di sostanza disciolti in 5 cm³ di alcool etilico sono neutralizzati (fenolftaleina) con 5,02 cm³ di NaOH 0,1-n., corrispondenti a 1,004 equiv. di NaOH 0,1-n.

C₅H₃O₃N peso-equiv. calc. 125 trov. 124,5

La medesima quantità di sostanza, disciolta in 10 cm³ d'acqua, dà gli stessi valori.

Derivati dell' α -cheto- β -cian- γ -lattone.

Prodotto d'addizione con anilina. 1 gr. di sostanza sciolto a caldo in 30 cm³ d'etere anidro, stabilizzato con idrochinone, viene trattato con 0,75 gr. d'anilina. Immediatamente dalla soluzione eterea si separa un precipitato bianco; si diluisce con alcuni cm³ d'etere di petrolio, si filtra alla pompa, si lava il prodotto solido (1,5 gr.) con etere di petrolio e si secca nel vuoto. Ricristallizzando dall'alcool etilico si ottengono dei bellissimi cristalli bianchi: p. f. con decomposizione a 146°.

3,677 mg. di sostanza danno 8,140 mg. CO₂ e 1,536 mg. H₂O

C₁₁H₁₀O₃N₂ calc. C 60,55% H 4,63%

trov. „ 60,41% „ 4,67%

Benzooato enolico. Da 1,5 gr. di lattone si ottengono, secondo il metodo già descritto nel capitolo B, 1,7 gr. di benzoato che allo stato grezzo fonde a 118—120°. Ricristallizzando ulteriormente da una miscela di benzene e di etere di petrolio si ottengono delle squamette leggermente colorate di violetto con p. f. costante: 122—123°.

3,945 mg. di sostanza danno 9,090 mg. CO₂ e 1,146 mg. H₂O

C₁₂H₇O₄N calc. C 62,88% H 3,08%

trov. „ 62,88% „ 3,25%

Metiletere enolico. Facendo reagire a freddo il lattone disciolto in etere con una soluzione eterea di diazometano si ottiene dopo 16 ore di riposo un precipitato bianco.

¹⁾ In collaborazione con A. Gygax.

²⁾ Modificazione dei metodi di Fleischlauer, J. pr. [2] 47, 376 (1893), e di Borsche e Manteuffel, A. 512, 97 (1934).

Tanto la soluzione eterea quanto il precipitato non danno colorazione con cloruro ferrico. Si filtra e si lava parecchie volte con etere il prodotto grezzo (p. f. 88—89°), che, ricristallizzato due volte da una miscela di benzene e d'etere di petrolio, fonde a 89°.

3,761 mg. di sostanza danno 7,144 mg. CO₂ e 1,180 mg. H₂O

C ₆ H ₅ O ₃ N	calc. C 51,80%	H 3,62%
	trov. , , 51,84%	, , 3,51%

α-Cheto-β-carbammido-γ-lattone (XVd).

Si scioglie 1 gr. di α-cheto-β-cian-γ-lattone in 10 cm³ di acido cloridrico conc. e si lascia la soluzione per tre giorni a temperatura ambiente. Durante questo tempo precipitano dei cristalli bianchi, che, filtrati, lavati con etere di petrolio e ricristallizzati da una miscela d'acqua e di alcool etilico, si decompongono a 220° circa.

Il prodotto così ottenuto dà con una soluzione alcoolica di cloruro ferrico una colorazione rosso-scura. Resa: 0,83 gr. = 71% del teorico.

3,770 mg. di sostanza danno 5,805 mg. CO₂ e 1,161 mg. H₂O

C ₅ H ₅ O ₄ N	calc. C 41,96%	H 3,52%
	trov. , , 42,02%	, , 3,45%

α-Cheto-β-cian-γ-metil-γ-lattone (XIVa).

Preparazione del lattone. Ad una sospensione di 20 gr. d'enolato sodico dell'estere dell'acido cianpiruvico in 75 cm³ d'alcool etilico anidro si aggiungono agitando energicamente 8 gr. d'aldeide acetica. La temperatura interna sale a 35° e la sospensione si scioglie lentamente nell'alcool, che assume un colore rosso. Si mantiene a tale temperatura riscaldando con un bagno ad olio e si agita ancora per due ore. Quando la soluzione raggiunge, raffreddandosi, la temperatura ambiente si forma un precipitato giallo. Si elimina quindi gran parte del solvente nel vuoto e si dibatte il residuo in un imbuto separatore con etere e con 12,1 gr. di acido cloridrico conc. Dopo aver estratto parecchie volte con etere la soluzione acquosa acida, si lava lo strato estereo con acqua ghiacciata. Evaporato il solvente, rimane un residuo oleoso denso di color aranciato (6,4 gr.).

Mediane distillazione nell'alto vuoto si ottengono 2 gr. d'un olio giallo che passa a 80—115° (0,1—1 mm.), mentre il resto resinifica decomponendosi.

Prodotto d'addizione con anilina. 1 gr. di sostanza isolata nel modo descritto precedentemente viene dissolto in 15 cm³ d'etere anidro e fatto reagire con 1 gr. d'anilina. Dalla miscela si separa immediatamente un precipitato giallognolo, che, filtrato alla pompa, fonde con decomposizione a 140—146°. Ricristallizzato due volte dal benzene, il derivato fonde a 145—146°.

3,438 mg. di sostanza danno 7,812 mg. CO₂ e 1,583 mg. H₂O

C ₁₂ H ₁₂ O ₃ N ₂	calc. C 62,06%	H 5,21%
	trov. , , 62,01%	, , 5,15%

α-Cheto-β-carbammido-γ-metil-γ-lattone (XVa).

Si acidifica a 0° con acido cloridrico conc. e si agita per due ore a tale temperatura il precipitato giallo ottenuto nella condensazione dell'enolato sodico del cianpiruvato d'etile con aldeide acetica. Si ottengono così 6,3 gr. di una sostanza, che, lavata sul filtro con etere di petrolio, fonde decomponendosi a 190° e dà con cloruro ferrico una colorazione rossa. Ricristallizzando due volte dall'acqua si ottiene un prodotto dal punto di decomposizione costante a 195°.

4,014 mg. di sostanza danno 6,822 mg. CO₂ e 1,614 mg. H₂O

C ₆ H ₇ O ₄ N	calc. C 45,92%	H 4,45%
	trov. , , 46,38%	, , 4,50%

E. Ulteriori tentativi di preparazione dell' α -cheto- γ -metil- γ -lattone e dell' α -cheto- β -carboetossi- γ -metil- γ -lattone.

β -Etossalossi-butirrato d'etile (XXI).

In un pallone a tre colli, munito di termometro, di tubo a cloruro di calcio e di imbuto contagocce, immerso in una miscela frigorifera e contenente una soluzione di 10 gr. di β -ossi-butirrato d'etile e di 7,8 gr. di piridina (30% in eccesso) in 30 cm³ d'etere anidro, si aggiungono goccia a goccia nello spazio di un'ora 10,3 gr. di cloruro d'etossalile, badando che la temperatura della miscela non superi i 0°. Durante questa operazione si forma un precipitato bianco ed è perciò necessario agitare ripetutamente il pallone. Dopo 12 ore di riposo a temperatura ambiente si lava la miscela a piccole porzioni con 100 cm³ d'acqua ghiacciata. Si distilla poi nell'alto vuoto il residuo della soluzione eterea. Resa: 15 gr. = 85% del teorico.

p. eb. 0,15 = 93—94°; n_D²² = 1,4298; d₄²² = 1,1166; R.M._D calc. per C₁₀H₁₆O₆ 53,34; trov. 53,70

3,792 mg. di sostanza danno	7,157 mg. CO ₂	e 2,347 mg. H ₂ O
C ₁₀ H ₁₆ O ₆	calc. C 51,72%	H 6,94%
	trov. , , 51,50%	, , 6,93%

Tentativo di condensazione secondo Dieckmann del β -etossalossi-butirrato d'etile.

Ad una sospensione d'etilato di sodio (da 1,3 gr. di sodio polverizzato) in 150 cm³ d'etere anidro si aggiungono a piccole porzioni 7 gr. di β -etossalossi-butirrato d'etile: durante questa operazione si nota un leggero sviluppo di calore e si forma una soluzione di color bruno. Si riscalda a ricadere per tre ore su b.m. e dopo raffreddamento si decomponi la miscela con acido cloridrico 2-n. ghiacciato, sino a leggera reazione acida. La soluzione acquosa acida viene estratta tre volte con etere; gli estratti eterei vengono lavati con poca acqua. Evaporato l'etere, rimangono 6 gr. di un residuo oleoso bruno, il quale, dopo aggiunta a freddo di un po' d'etere di petrolio, si rapprende in parte in un prodotto solido aranciato, che filtrato alla pompa e lavato con etere di petrolio fonde a 145°, pesa 0,45 gr. e dà con cloruro ferrico alcoolico una colorazione violetto-scura.

Per isolare ulteriori quantità di questo prodotto, il filtrato vien diluito con etere e lavato con una soluzione di soda: quest'ultima vien acidificata con acido cloridrico 2-n. ed estratta di nuovo con etere. Per eliminare l'acido ossalico lo strato eterico vien dibattuto con una soluzione di cloruro di calcio e lavato con acqua. Si ottengono in tal modo altri 2,1 gr. di prodotto dal p. f. 144—145°.

Ricristallizzando ripetutamente i due prodotti riuniti da una miscela di benzene e d'acetato d'etile si ottengono dei cristalli aranciati con p. f. costante a 149°.

3,751 mg. di sostanza danno	7,092 mg. CO ₂	e 1,854 mg. H ₂ O
C ₈ H ₁₀ O ₆	calc. C 51,61%	H 5,41%
	trov. , , 51,60%	, , 5,53%

Dalle acque madri della prima cristallizzazione si ottengono per evaporazione dei solventi 0,8 gr. di un prodotto solido, che distilla a 98° (0,1 mm.) e che dà con cloruro ferrico una colorazione violetto-scura: p. f. 81°.

Dopo ricristallizzazione da una miscela di benzene e di etere di petrolio il prodotto si presenta sotto forma di cristalli bianchi fondenti a 82—83°. Il p. f. di tale prodotto in miscela con l'estere dell'acido ossalcrotonico¹⁾ non dà alcuna depressione.

3,808 mg. di sostanza danno	7,768 mg. CO ₂	e 2,260 mg. H ₂ O
C ₁₀ H ₁₄ O ₅	calc. C 56,07%	H 6,59%
	trov. , , 56,67%	, , 6,64%

¹⁾ Questo prodotto di controllo viene preparato per condensazione in soluzione eterea dell'estere etilico dell'acido crotonico con ossalato d'etile in presenza di alcoolato di sodio. Dopo ripetute ricristallizzazioni da cicloesano fonde a 82—83°.

Saponificazione del prodotto fondente a 149°. 0,8 gr. di sostanza vengono riscaldati per tre ore ad una temperatura di 120° con una miscela di 2 cm³ d'acido solforico conc., 10 cm³ d'acqua e 8 cm³ d'acido acetico. La soluzione acida viene estratta per parecchie ore con etere. Evaporato l'etere e l'acido acetico, rimane un residuo oleoso che non dà più alcuna colorazione con cloruro ferrico alcoolico e che si rapprende in una massa cristallina. Quest'ultima filtrata alla pompa e lavata con etere di petrolio fonde a 221—223° e pesa 0,5 gr.

Dopo ricristallizzazione da una miscela di benzene e d'acetone si ottengono dei cristalli bianchi fondenti a 226—227°.

3,722 mg. di sostanza	danno 6,983 mg. CO ₂	e 0,998 mg. H ₂ O
C ₆ H ₄ O ₄	calc. C 51,44%	H 2,88%
	trov. „ 51,20%	„ 3,00%

Saponificazione del prodotto fondente a 82—83°. Saponificando circa la stessa quantità di sostanza dal p. f. 82—83° secondo le modalità descritte sopra, si ottengono dei cristalli che purificati fondono a 226—227° e che in miscela con i precedenti e con l'acido cumalin-carbonico-(6) non danno alcuna depressione del p. f.

Le analisi sono state eseguite dal Sig. W. Manser nel nostro laboratorio microanalitico.

Zusammenfassung.

Durch Kondensation von Natrium-oxalessigester mit aliphatischen Aldehyden gelangt man zu α -Keto- β -carboxäthyl- γ -alkyl- γ -lactonen (A).

Bei der Ketonspaltung mit verdünnter Salzsäure werden daraus die entsprechenden α -Keto- γ -alkyl- γ -lactone mit freier β -Stellung erhalten, die vollständig enolisiert sind (B).

Für α -Keto- γ -methyl- γ -lactone wird eine weitere Darstellungsart über α -Oxy- β -jod- γ -lactone beschrieben (C).

Bei Verwendung von Natrium-cyanessigester an Stelle von Natrium-oxalessigester entstehen α -Keto- β -cyan- γ -alkyl- γ -lactone (D).

Es wurden noch 2 weitere Methoden zur Darstellung dieser Verbindungen ausprobiert, welche jedoch nicht zum Ziele führten (E).

Laboratorio di Chimica Organica della
Scuola Politecnica Federale di Zurigo.