

### 5. Isomerisierung der Ketoester A und C.

a) 1 g Ketoester C vom Smp. 87–89° löste man in 10 cm<sup>3</sup> Methanol, fügte 1 cm<sup>3</sup> einer 2-n. wässrigen Natriumhydroxydlösung zu und liess über Nacht bei Raumtemperatur stehen, wobei 0,93 g Prismen vom Smp. 129,5–132° krystallisierten. Nach einmaligem Umlösen aus Aceton lag der Smp. bei 132–134°. Das Produkt ist nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Krystallform identisch mit Ketoester A.

b) 5 g Ketoester A wurden in 70 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst. Dazu gab man bei Raumtemperatur 5 cm<sup>3</sup> einer 48-proz. wässrigen Bromwasserstoffsäurelösung und liess über Nacht bei 0° stehen, wobei der Kolbeninhalt erstarrte. Dann wurde durch kurzes Erwärmen auf dem Wasserbad alles in Lösung gebracht, 3 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen und auf Eis gegossen. Durch Umlösen des ausgefallenen Produktes aus Aceton-Methanol erhielten wir 2,6 g Krystalle, die unscharf bei 110–126° schmolzen, und aus der Mutterlauge 1,6 g einer zweiten Krystallfraktion, die in wenig Methanol gelöst wurde. Über Nacht krystallisierte bei –10° alles aus. Beim nochmaligen Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur war ein Teil in Lösung gegangen, und es hatten sich Nadelbüschel und derbe Rhomben (0,88 g) gebildet, die mechanisch voneinander getrennt wurden. Die derben Rhomben vom Smp. 80–84° wurden durch Umlösen aus Methanol gereinigt und erwiesen sich nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Krystallform mit Ketoester C (Smp. 87–89°) identisch. Die erste Krystallfraktion (2,6 g) und die Nadelbüschel stellen noch Gemische dar.

Die Analysen wurden in unseren mikroanalytischen Laboratorien unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* durchgeführt.

### Zusammenfassung.

Es wird die Totalsynthese von weiteren Oestron-Racematen beschrieben. Von den bisher von uns hergestellten 6 Oestronen a bis f erwiesen sich nur 2 als wirksam. Eines der unwirksamen Isomeren dürfte mit dem früher von *W. E. Bachmann* beschriebenen „estrone-a“ identisch sein.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.

## 263. Sulla costituzione dei prodotti di condensazione del cloralio con etossalil-chetoni

di **A. Rossi**<sup>1)</sup> e **H. Schinz**.

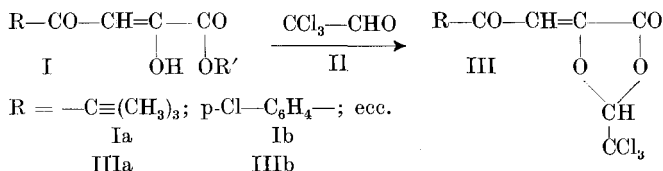
(31. VIII. 48.)<sup>2)</sup>

In un brevetto inglese<sup>3)</sup> *F. Bergel*, *A. L. Morrison*, *A. R. Moss* e *H. Rinderknecht* affermano d'aver ottenuto per condensazione del cloralio (II) con esteri o acidi dalla formula generale I *cloralidi* (III), aventi una considerevole attività antibiotica.

<sup>1)</sup> Vedi anche Tesi di laurea di *A. Rossi*, presso la Scuola Politecnica Federale.

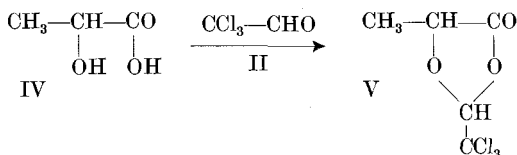
<sup>2)</sup> Plico sigillato depono il 31 VIII 48 ed aperto dalla redazione il 31 VIII 49 a richiesta del deponente, la Ditta *Firmenich & Cie*, Ginevra.

<sup>3)</sup> Brevetto inglese 592 283, settembre 12, 1947.



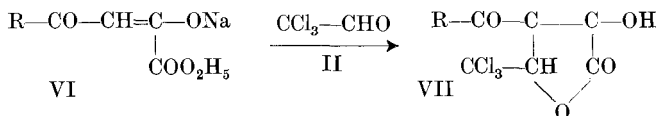
$\text{R}' = \text{H}$  o gruppo alchilico

*Schiff*<sup>1)</sup> alla fine del secolo scorso, condensando l'estere dell'acido acetonossalico e rispettivamente l'estere dell'acido benzoil-piruvico con cloralio, otteneva dei prodotti ai quali attribuiva la costituzione di cloralidi ( $\text{R} = \text{CH}_3$  — IIIc — e risp.  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$  — IIIId). Questo autore credeva che gli esteri del tipo dell'acetonossalato d'etile si comportassero come l'acido lattico (IV), che effettivamente da un cloralide V<sup>2)</sup>.



*Bergel* e collaboratori adottano la costituzione proposta da *Schiff* e lavorano secondo lo stesso metodo, condensando cioè gli esteri I con cloralio (II) in autoclave, ad una temperatura di 150—160°<sup>3)</sup>.

*Vogel von Falkenstein* nella sua Tesi di laurea, pubblicata a Kiel nel 1901 ed ignorata dalle solite fonti della letteratura, ritiene inesatta la costituzione dei cloralidi di *Schiff*. Infatti egli ottiene condensando a freddo l'enolato sodico dell'acetonossalato d'etile (VIa) con cloralio (II) un prodotto, al quale attribuisce la costituzione d'un  $\alpha$ -cheto- $\gamma$ -lattone VIIa<sup>4)</sup>.



$\text{R} = \text{CH}_3-$ ;  $-\text{C}\equiv(\text{CH}_3)_3$ ;  $\text{C}_6\text{H}_5-$ ;  $\text{p-Cl-C}_6\text{H}_4-$ ;  $\text{p-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4-$ ;  $\text{p-C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-$   
 $\text{VIa}$   $\text{VIb}$   $\text{VIc}$   $\text{VIId}$   $\text{VIe}$   $\text{VIf}$   
 $\text{VIIa}$   $\text{VIIb}$   $\text{VIIc}$   $\text{VIId}$   $\text{VIIe}$   $\text{VIIf}$

<sup>1)</sup> B. 31, 1304 (1898).

<sup>2)</sup> *Wallach, Heymer*, B. 9, 546 (1876); A. 193, 36 (1878); *Nencki*, J. pr. [2] 17, 239 (1878).

<sup>3)</sup> Nel brevetto inglese 592 283 è solamente descritta in modo dettagliato la preparazione del cloralide IIIa e IIIb: l'uno fonde a 156—158° e l'altro a 185—187°.

<sup>4)</sup> Il prodotto VIIa dà secondo *Vogel von Falkenstein* una colorazione rossa con cloruro ferrico, consuma un equivalente d'alcali e fornisce dei derivati enolici quali l'anilide, l'acetato, il benzoato ecc.

Poiché il lattone VIIa fonde a 137—138° come la sostanza, alla quale *Schiff* aveva attribuito la formula IIIc, egli<sup>1)</sup> sostiene che i due prodotti sono identici e che l'ipotesi di *Schiff* è errata.

In base alle nostre esperienze e a quelle di altri autori nel campo della condensazione di esteri del tipo I o VI con aldeidi, abbiamo ritenuto motivata la critica di *Vogel von Falkenstein*. Siccome i prodotti preparati dagli autori inglesi possiedono una spiccata azione antibiotica, ci siamo proposti di stabilire in modo certo la loro costituzione e di semplificare il metodo per la loro preparazione.

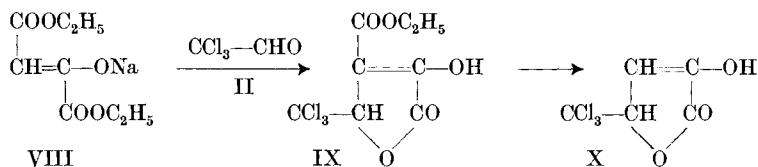
L'enolato sodico del trimetil-acetonossalato d'etile (VIb), sospeso in benzene, ci ha fornito per condensazione con cloralio un prodotto dal p.f. 153—154°, a cui spetta la costituzione d'un  $\alpha$ -cheto- $\gamma$ -lattone VIIb. Infatti questo composto si colora di rosso a contatto con cloruro ferrico alcoolico, consuma per titolazione un equivalente di alcali e dà due derivati enolici: l'acetato e l'etere.

Condensando l'estere dell'acido trimetil-acetonossalico (Ia) con cloralio anidro, secondo le indicazioni di *Schiff* o degli autori inglesi, abbiamo ottenuto un prodotto dal p.f. 153—154<sup>02)</sup>, identico all' $\alpha$ -cheto- $\beta$ -trimetilacetil- $\gamma$ -triclorometil- $\gamma$ -lattone (VIIb), preparato per via diversa.

Partendo dagli enolati sodici degli esteri VI(c—f), preparati direttamente per condensazione dei rispettivi chetoni con ossalato d'etile in presenza d'etilato di sodio, abbiamo ottenuto con rese soddisfacenti i lattoni VII(c—f)<sup>3)</sup>.

Questo metodo offre il vantaggio, rispetto a quello descritto nel brevetto inglese, di rendere superfluo l'isolamento dell'estere puro, l'impiego di autoclavi ed il riscaldamento ad alta temperatura.

Abbiamo inoltre preparato la sostanza base dei lattoni VII e cioè l' $\alpha$ -cheto- $\gamma$ -triclorometil- $\gamma$ -lattone (X), saponificando e decarbossilando l' $\alpha$ -cheto- $\beta$ -carboetossi- $\gamma$ -triclorometil- $\gamma$ -lattone (IX)<sup>4)</sup>, ottenuto dall'enolato sodico dell'ossalacetato d'etile (VIII) con cloralio anidro (II) in benzene o alcool.



1) L'autore non riesce però a ripetere l'esperimento di *Schiff* e a confrontare direttamente i due prodotti.

2) Vedi nota 3) a pag. 1968.

3) I lattoni VII(a—f) sono prodotti solidi, bianchi, facilmente ricristalizzabili; hanno un sapore amaro ed un carattere tipicamente acido.

4) Il lattone IX è già stato preparato da *H. Gault* e *L. Erichomoitch*, al quale gli autori hanno attribuito la giusta costituzione.

Concludendo possiamo affermare che ai prodotti descritti nel brevetto inglese 592 283 spetta la costituzione di  $\alpha$ -cheto- $\gamma$ -lattone e non di cloralidi. Per quanto concerne la loro attività antibiotica è pure errato sostenere<sup>1)</sup> che bloccando con cloralio il gruppo enolico degli esteri I (leggermente antibiotici) essa aumenti notevolmente. I prodotti in questione hanno pur sempre un gruppo enolico e l'aumento dell'azione batteriostatica è dovuto ad altri motivi.

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

### Parte sperimentale<sup>2)</sup>.

*Preparazione dell' $\alpha$ -cheto- $\beta$ -trimetilacetil- $\gamma$ -triclorometil- $\gamma$ -lattone (VIIb) secondo il metodo di Vogel von Falkenstein<sup>3)4)</sup>.*

*Trimetilacetoneossalato d'etile (Ia)<sup>5)</sup>.* In un pallone a tre colli munito di refrigerante a ricadere, termometro e agitatore meccanico, contenente 280 cm<sup>3</sup> d'alcool etilico anidro, si introducono a piccole porzioni 12,5 g di sodio. Quando il metallo si è completamente sciolto nell'alcool, si aggiunge una miscela di 72,5 g d'ossalato d'etile e 50 g di pinacolina.

Non è possibile isolare l'enolato sodico cristallizzato neanche lasciando riposare la soluzione rossastra per due giorni<sup>6)</sup>. Si raffredda perciò con miscela frigorifera e si decompone la soluzione alcoolica con acido cloridrico conc. e ghiaccio. Si estrae con etere, evaporano i solventi e si ottengono così 65 g di estere dal p. eb<sub>13</sub> = 116—118°, corrispondenti ad una resa del 65% del teorico.

*Enolato sodico del trimetilacetoneossalato d'etile (VIb).* In un pallone munito di refrigerante a ricadere, contenente 30 cm<sup>3</sup> di benzene anidro e 1,8 g di sodio finemente polverizzato si introducono a piccole porzioni 3,6 g d'alcool anidro. Si riscalda poi a lento riflusso per 4 ore finché l'alcoolato di sodio sia omogeneo e vi si versano in seguito a freddo e scuotendo energicamente 15 g di trimetilacetoneossalato d'etile.

*Condensazione con cloralio anidro.* Alla soluzione benzenica dell'enolato di sodio, raffreddata a 0°, vengono aggiunti 11,5 g di cloralio anidro. Dopo 12 ore si separa dal benzene un abbondante precipitato giallo. Si scioglie la parte solida in acqua ghiacciata, si separa lo strato benzenico e si decompone quello acquoso con ghiaccio e acido cloridrico conc. Per estrazione ripetuta con etere ed evaporazione del solvente si ottiene un residuo liquido e denso che solidifica immediatamente.

Ricristallizzando da una miscela di benzene e di cicloesano si ottengono 10,2 g di cristalli bianchi fondenti a 152° e corrispondenti ad una resa del 45% del teorico. Il prodotto così ottenuto è acido, dà con cloruro ferrico alcoolico una colorazione rossa; la presenza di cloro può essere facilmente dimostrata con la prova di *Beilstein*.

Ricristallizzato tre volte esso fonde costantemente a 153—154°.

3,666 mg di sostanza danno 5,350 mg CO<sub>2</sub> e 1,234 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub> calc. C 39,83 H 3,68% trov. C 39,83 H 3,76%

<sup>1)</sup> *H. Rinderknecht, J. L. Ward, F. Bergel e A. L. Morrison*, *Biochem. J.* **41**, 463 (1947).

<sup>2)</sup> I punti di fusione non sono stati corretti.

<sup>3)</sup> In collaborazione con *P. Pult*, lavoro di Diploma E.T.H. 1948.

<sup>4)</sup> La preparazione di questo lattone differisce dalle altre che seguiranno, poiché l'enolato sodico VIb non si lascia isolare allo stato grezzo.

<sup>5)</sup> Preparato analogamente all'acetoneossalato d'etile, *Org. Synth.*, Vol. Coll. I., pag. 238 (1946).

<sup>6)</sup> Anche impiegando etere anidro quale solvente, secondo il metodo di *Couturier*, *C. r.* **150**, 929 (1909), non è possibile ottenere l'enolato sodico allo stato solido.

Titolazione: 160 mg di sostanza pura sono neutralizzati da 5,5 cm<sup>3</sup> di NaOH 0,1-n. (fenoltaleina), ossia 1,04 equivalenti.

$C_{10}H_{11}O_4Cl_3$  peso-equiv. calc. 301,56 trov. 290,90

*Acetato enolico.* Ad una soluzione eterea di 3,5 g di lattone VIIb e di 1,2 g di piridina si aggiungono goccia a goccia 1,2 g di cloruro d'acetile. Dopo 12 ore si tratta con acido cloridrico ghiacciato e si estrae con etere. Parte dell'acetato è insolubile in etere e può essere direttamente filtrata, mentre il resto viene isolato per evaporazione dell'etere. Ricristallizzando da benzene e cicloesano si ottengono dei bellissimi cristalli fondenti a 152—153° e che non danno più alcuna colorazione con cloruro ferrico alcoolico.

Mescolato con il lattone VIIb dà una depressione di 25° ca.

3,840 mg di sostanza danno 5,908 mg CO<sub>2</sub> e 1,337 mg H<sub>2</sub>O

$C_{12}H_{13}O_5Cl_3$  calc. C 41,94 H 3,81% trov. C 41,99 H 3,90%

*Metiletere enolico.* 0,8 g di lattone VIIb sciolti in etere danno con diazometano 0,8 g di metiletere enolico, che ricristallizzato dall'etere di petrolio fonde a 96—96,5°.

3,794 mg di sostanza danno 5,830 mg CO<sub>2</sub> e 1,396 mg H<sub>2</sub>O

$C_{11}H_{13}O_4Cl_3$  calc. C 41,85 H 4,15% trov. C 41,93 H 4,12%

*Preparazione dell' $\alpha$ -cheto- $\beta$ -trimetilacetil- $\gamma$ -triclorometil- $\gamma$ -lattone (VIIb) secondo il metodo di Schiff<sup>1</sup>)<sup>2</sup>.*

15 g di trimetilacetoneossalato d'etile (Ia) e 30 g di cloralio anidro vengono riscaldati in un tubo chiuso per tre ore ad una temperatura di 150—160°. Si elimina quindi il cloralio per distillazione a pressione ordinaria e l'estere Ia a 13 mm. Si ottiene quale residuo un prodotto solido, che ricristallizzato da cicloesano e benzene fornisce 3 g di cristalli bianchi fondenti a 153—154° (resa = 13% del teorico). Il prodotto così ottenuto si colora in rosso con una soluzione alcoolica di cloruro ferrico e non dà alcuna depressione del p. f. in miscela con il lattone VIIb preparato secondo il metodo di Vogel von Falkenstein.

*$\alpha$ -Cheto- $\beta$ -acetil- $\gamma$ -triclorometil- $\gamma$ -lattone (VIIa) preparato secondo le indicazioni di Vogel von Falkenstein.*

25 g d'enolato sodico dell'acetoneossalato d'etile (VIa) polverizzato vengono sospesi in 50 cm<sup>3</sup> di benzene anidro e raffreddati a 0°. Scuotendo energicamente si aggiungono 20 g di cloralio anidro. La sospensione si scioglie dapprima nel benzene e dopo 4 ore ca. la soluzione si rapprende in una massa gelatinosa. Si scioglie quindi in acqua, si separa lo strato benzenico e si decompone la soluzione acquosa con una miscela di 12,5 g d'acido cloridrico conc. e ghiaccio. Si estrae con etere e dopo evaporazione del solvente rimane un residuo solido, che ricristallizzato da benzene ed etere di petrolio fonde a 135—136°. Resa: 21 g = 55% del teorico.

*$\alpha$ -cheto- $\beta$ -benzoil- $\gamma$ -triclorometil- $\gamma$ -lattone (VIIc)<sup>3</sup>.*

*Enolato sodico dell'acetofenoneossalato d'etile (VIc).* Si sciolgono 2,1 g di sodio in 50 cm<sup>3</sup> d'alcool anidro e vi si aggiungono scuotendo ripetutamente dapprima a temperatura ordinaria 11,7 g d'ossalato d'etile, poi a 0° 7 g d'acetofenone. Dopo 12 ore dalla soluzione alcoolica si separa un abbondante precipitato giallo, che, filtrato, lavato con etere, essiccato nel vuoto e finemente polverizzato, pesa 13 g (resa = 90% del teorico rispetto all'acetofenone).

*Condensazione con cloralio anidro.* 13 g d'enolato di sodio VIc polverizzato vengono sospesi in 80 cm<sup>3</sup> di benzene anidro e raffreddati a 0°. Scuotendo continuamente si aggiungono 8,3 g di cloralio in 10 cm<sup>3</sup> di benzene. L'enolato di sodio si scioglie reagendo con l'aldeide e dopo due ore la soluzione si rapprende in una massa compatta. Si lascia riposare durante la notte, si decompone quindi con una miscela d'acido cloridrico conc. e ghiaccio

<sup>1</sup>) Vedi nota <sup>3</sup>) a pag. 1970.

<sup>2</sup>) Oppure secondo il metodo descritto nel brevetto inglese.

<sup>3</sup>) In collaborazione con C. L. Schelling, lavoro di Diploma E.T.H. 1948.

e si estrae con etere. Evaporati i solventi rimane un residuo solido che vien asciugato su porcellana porosa. Per ricristallizzazione da una miscela di benzene e d'etere di petrolio si ottengono 7,1 g d'una sostanza bianca (resa = 41 % del teorico), che dà con cloruro ferrico alcoolico una colorazione rossa. Ripetutamente purificata essa fonde a 191—192°.

3,700 mg di sostanza danno 6,072 mg CO<sub>2</sub> e 0,729 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub> calc. C 44,82 H 2,19% trov. C 44,78 H 2,21%

Titolazione: 150 mg di sostanza pura sono neutralizzati da 4,8 cm<sup>3</sup> di NaOH 0,1-n. (fenolfaleina), ossia 1,03 equivalenti

C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub> peso-equiv. calc. 321,55 trov. 312,50

*α-cheto-β-(p-cloro-benzoil)-γ-triclorometil-γ-lattone (VII d)<sup>1</sup>*.

*Enolato sodico del p-cloro-acetofenon-ossalato d'etile (VI d)*. Si procede esattamente come per la preparazione dell'enolato sodico VI c. Da 3 g di sodio sciolti in 60 cm<sup>3</sup> d'alcool, 19 g d'ossalato d'etile e 20 g di p-cloro-acetofenone si ottengono 29 g d'enolato di sodio finemente polverizzato (resa = 80% del teorico).

*Condensazione con cloralio anidro*. Si procede come per la preparazione del lattone VII c. Da 12 g d'enolato sodico VI d sospesi in 50 cm<sup>3</sup> di benzene anidro e 6,4 g di cloralio si ottengono 6,1 g di prodotto bianco (resa = 40% del teorico). Il lattone vien ricristallizzato da una miscela di benzene e d'etere di petrolio, fonde a 183—185° e dà con cloruro ferrico alcoolico una colorazione rossa.

3,838 mg di sostanza danno 5,726 mg CO<sub>2</sub> e 0,651 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>4</sub> calc. C 40,48 H 1,70% trov. C 40,71 H 1,90%

Titolazione: 220 mg di sostanza pura sono neutralizzati da 6,4 cm<sup>3</sup> di NaOH 0,1-n. (fenolfaleina), ossia 1,03 equivalenti

C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>4</sub> peso-equiv. calc. 355,99 trov. 343,75

*α-cheto-β-(p-metossi-benzoil)-γ-triclorometil-γ-lattone (VII e)<sup>1</sup>*.

*Enolato sodico del p-metossi-acetofenon-ossalato d'etile (VI e)*. 4 g di sodio sciolti in 100 cm<sup>3</sup> d'alcool anidro, 25 g d'ossalato d'etile e 25 g di p-metossi-acetofenone danno 30 g d'enolato sodico finemente polverizzato (resa = 70% del teorico).

*Condensazione con cloralio anidro*. 20 g d'enolato di sodio VI e sospesi in 100 cm<sup>3</sup> di benzene anidro, reagendo con 12 g di cloralio, danno 22 g di lattone (resa = 80% del teorico). Per ricristallizzazione da benzene ed etere di petrolio si ottengono degli aghi bianchi fondenti a 169—171°.

3,602 mg di sostanza danno 5,868 mg CO<sub>2</sub> e 0,824 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>3</sub> calc. C 44,41 H 2,58% trov. C 44,46 H 2,56%

Titolazione: 140 mg di sostanza pura sono neutralizzati da 4,0 cm<sup>3</sup> di NaOH 0,1-n. (fenolfaleina), ossia circa 1 equivalente.

C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>3</sub> peso-equiv. calc. 351,57 trov. 350

*α-cheto-β-(p-fenil-benzoil)-γ-triclorometil-γ-lattone (VII f)<sup>1</sup>*.

*Enolato di sodio del p-fenil-acetofenonossalato d'etile (VI f)*. Da 1,76 g di sodio sciolti in 50 cm<sup>3</sup> d'alcool anidro, 11,2 g d'ossalato d'etile, 15 g di p-fenil-acetofenone sciolti in 100 cm<sup>3</sup> d'alcool, si ottengono 21,9 g d'enolato sodico finemente polverizzato (resa = 90% del teorico).

*Condensazione con cloralio anidro*. 21,9 g d'enolato sodico VI f sospesi in 100 cm<sup>3</sup> di benzene anidro e trattati a freddo con 10,5 g di cloralio danno 18,5 g di lattone (resa = 80% del teorico). Per ricristallizzazione da una miscela di benzene e d'etere di petrolio si ottengono dei cristalli fondenti a 216—218°.

3,682 mg di sostanza danno 7,332 mg CO<sub>2</sub> e 0,978 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub> calc. C 54,37 H 2,79% trov. C 54,34 H 2,97%

<sup>1</sup>) Vedi nota <sup>3</sup>) a pag. 1971.

Titolazione: 100 mg di sostanza pura sono neutralizzati da 2,6 cm<sup>3</sup> di NaOH 0,1-n. (fenoltaleina), ossia 1,03 equivalenti.

C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub> peso-equiv. calc. 397,64 trov. 384,61

*α-cheto-β-carboetossi-γ-triclorometil-γ-lattone (IX)<sup>1</sup>*.

In un pallone a tre colli munito di refrigerante, di agitatore e di termometro, si introducono 80 cm<sup>3</sup> d'alcool etilico anidro e 30 g d'enolato sodico dell'ossalacetato d'etile finemente polverizzato. Alla sospensione del sale di sodio raffreddata a 5° si aggiungono agitando energicamente 23 g di cloralio anidro (eccesso del 10%) sciolto in 20 cm<sup>3</sup> d'alcool.

Dopo aver agitato per 24 ore a temperatura ambiente si decompone il contenuto del pallone con una miscela di 14,3 g d'acido cloridrico conc. e ghiaccio e si elimina per distillazione rapida in corrente di vapore l'alcool e l'eccesso di cloralio. La soluzione acquosa dalla quale si è separato un olio denso viene estratta con etere. Evaporando il solvente rimangono 39,7 g d'un prodotto solido (resa = 95% del teorico).

Per ricristallizzazione da benzene e cicloesano si ottengono 30,5 g (resa = 73% del teorico) di cristalli quasi bianchi e fondenti a 115–116°. Il prodotto così ottenuto dà con cloruro ferrico alcoolico una intensa colorazione rossa ed ha sapore amaro.

3,900 mg di sostanza danno 4,740 mg CO<sub>2</sub> e 0,838 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>3</sub> calc. C 33,19 H 2,44% trov. C 33,17 H 2,40%

Titolazione: 190 mg di sostanza pura sono neutralizzati da 6,5 cm<sup>3</sup> di NaOH 0,1-n. (fenoltaleina), ossia 0,990 equivalenti.

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>3</sub> peso-equiv. calc. 289,51 trov. 292,30

La condensazione dell'enolato sodico dell'ossalacetato d'etile con cloralio anidro può essere effettuata anche in benzene assoluto. Si procede come nel caso degli enolati sodici degli esteri VI.

*Acetato enolico.* Ad una soluzione di 2 g di lattone IX e 1 g di piridina in 20 cm<sup>3</sup> d'etere anidro si aggiunge a piccole porzioni 1 g di cloruro d'acetile sciolto in 10 cm<sup>3</sup> d'etere e si lascia riposare durante la notte. Si tratta quindi la miscela con ghiaccio, si lava a freddo lo strato etereo con acido cloridrico dil. e con una soluzione di carbonato di sodio.

Evaporando il solvente si ottengono 1,8 g d'un prodotto solido, che ricristallizzato ripetutamente dal cicloesano fonde a 84–84,5°.

3,763 mg di sostanza danno 5,000 mg CO<sub>2</sub> e 0,944 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>6</sub>Cl<sub>3</sub> calc. C 36,22 H 2,74% trov. C 36,26 H 2,81%

*Prodotto di addizione con anilina.* 0,5 g di lattone IX sciolti in 5 cm<sup>3</sup> d'etere anidro danno con 0,3 g di anilina un precipitato bianco, che ricristallizzato da una miscela di benzene e d'etere di petrolio fonde decomponendosi a 148–149°.

3,810 mg di sostanza danno 6,120 mg CO<sub>2</sub> e 1,238 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>NCl<sub>3</sub> calc. C 43,94 H 3,69% trov. C 43,83 H 3,64%

*α-cheto-γ-triclorometil-γ-lattone (X)<sup>1</sup>*.

10 g d'*α-cheto-β-carboetossi-γ-triclorometil-γ-lattone* sciolti in 10 cm<sup>3</sup> d'acido acetico vengono aggiunti ad una miscela di 10 g d'acido cloridrico conc. e di 10 g d'acqua. Si riscalda per 5 ore a 110° e si estrae poi la soluzione acida con etere. Eliminati i solventi a pressione ordinaria e poi nel vuoto, rimane un residuo solido, che ricristallizzato dal benzene fonde a 185–186°. Il prodotto così ottenuto è giallastro, dà con cloruro ferrico alcoolico una colorazione rossa ed è quasi insolubile in acqua. Resa in prodotto puro: 4,4 g = 61% del teorico.

3,902 mg di sostanza danno 3,920 mg CO<sub>2</sub> e 0,528 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub> calc. C 27,62 H 1,39% trov. C 27,42 H 1,51%

<sup>1</sup>) Vedi nota <sup>3</sup>) a pag. 1971.

Titolazione: 100 mg di sostanza pura sono neutralizzati da 4,7 cm<sup>3</sup> di NaOH 0,1-n. (fenolfthaleina), ossia 1,02 equivalenti.

C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub> peso-equiv. calc. 217,44 trov. 212,93

Le analisi sono state eseguite dai Sigg. *W. Manser* e *G. Cornali* nel nostro laboratorio microanalitico.

### Zusammenfassung.

Bei der Kondensation von Äthoxalylketonen bzw. ihrer Natrium-enolate mit Chloral entstehen  $\alpha$ -Keto- $\beta$ -acyl- $\gamma$ -trichlormethyl- $\gamma$ -lactone. Die Konstitution dieser Substanzen ergibt sich auf Grund ihrer Eigenschaften, welche denjenigen einer Reihe früher von uns aus den entsprechenden Äthoxalylverbindungen und Fettaldehyden dargestellter  $\alpha$ -Keto- $\gamma$ -lactone analog sind.

Da diese  $\alpha$ -Keto- $\gamma$ -trichlormethyl- $\gamma$ -lactone identisch sind mit den nach dem englischen Patent 592 283 aus den gleichen Ausgangsmaterialien unter etwas andern Bedingungen hergestellten Verbindungen, so besitzen auch letztere die Struktur von  $\alpha$ -Keto- (bzw. Enol)- $\gamma$ -lactonen und nicht, wie die Patenturheber annehmen, diejenige von Chloraliden.

Laboratorio di Chimica Organica della  
Scuola Politecnica Federale di Zurigo.

---

## 264. Über die Beeinflussung der chemischen Alaninbestimmung durch Asparaginsäure.

### Vergleich des mikrobiologisch und chemisch ermittelten Alaningehaltes einiger Eiweisskörper

von G. Ritzel und O. Wiss.

(I. IX. 49.)

Die quantitative chemische Bestimmung kleiner Mengen aliphatischer  $\alpha$ -Aminosäuren bietet insofern Schwierigkeiten, als in vielen Fällen keine für die einzelnen Aminosäuren charakteristischen Reaktionen bekannt sind. Neuerdings ist es gelungen, die einzelnen Vertreter auf chromatographischem Wege voneinander zu trennen und so wenigstens teilweise eine quantitative Bestimmung zu ermöglichen<sup>1)</sup>. Für Glykokoll und Alanin sind Methoden ausgearbeitet worden, die auf Desaminierung mittels Ninhydrin und spezifischer

<sup>1)</sup> Vgl. zusammenfassende Darstellung: *A. J. P. Martin* und *R. L. M. Synge*, Adv. in Prot. Chem. **2**, 1 (1945); *A. Tiselius*, Adv. in Prot. Chem. **3**, 67 (1947).