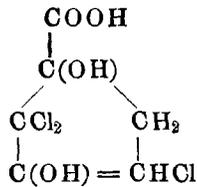
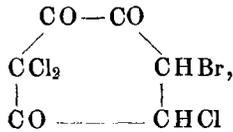


Bromirungsproduct der aus Phenol erhaltenen Trichlor-R-pentendioxy-carbonsäure,



ist, trotzdem es sich ebenso leicht wie es entsteht, wieder in dieselbe zurückverwandelt, doch in Folge des Fehlens der saueren Eigenschaften keine Carbonsäure, sondern ein Triketon des Hexamethylens,



als welches es sich auch beim Uebergang in Chlorbromanilsäure verhält. Hier wie dort kann nur durch die subtilsten Reactionen, vor allem durch die vorzügliche elektrische Methode, entschieden werden, unter welchen Bedingungen der fünfatomige Kohlenstoffring erhalten oder gesprengt, bezw. in den sechsatomigen Kohlenstoffring verwandelt wird.

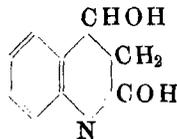
Zürich, im Mai 1890.

230. Arthur Eichengrün und Alfred Einhorn: Ueber Paramethoxydioxydihydrochinolin und einen neuen Fall stereochemischer Isomerie.

[Mittheilung aus dem organischen Laborat. der k. techn. Hochschule zu Aachen.]

(Eingegangen am 24. Mai.)

Schon vor 5 Jahren¹⁾ hat der Eine von uns das Reductionsproduct der *o*-Nitrophenyl- β -Milchsäure, das Dioxydihydrochinolin



beschrieben, eine Verbindung, welche dadurch bemerkenswerth ist,

¹⁾ Diese Berichte XVII, 2011.

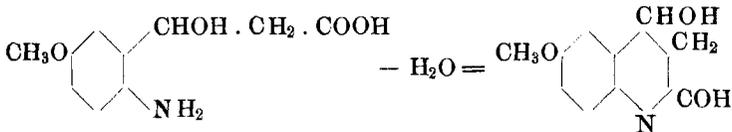
dass sie, wenn auch schwache, antipyretische Wirkung zeigt. Da man nun schon häufiger bei der physiologischen Untersuchung der reducirten Chinolinderivate die Beobachtung gemacht hat, dass die antipyretische Wirkung zunimmt, wenn man in den Benzolkern derselben Hydroxylgruppen oder noch besser Methoxylgruppen einführt, haben wir uns die Aufgabe gestellt, in den aromatischen Kern des Dioxidihydrochinolins eine Methoxylgruppe einzuführen, und zwar womöglich in die Parastellung, in welcher ja auch der im Chinin enthaltene Chinolinring methoxylirt ist. Diese Untersuchung musste in Folge äusserer Verhältnisse sehr lange hinausgeschoben werden, neuerdings konnten wir dieselbe aber wieder aufnehmen, und nach manchen vergeblichen Versuchen ist es uns jetzt gelungen, unser Ziel zu erreichen.

Da wir beabsichtigen, unsere ausführliche Arbeit über diesen Gegenstand in den »Annalen der Chemie« zu veröffentlichen, so wollen wir in dieser vorläufigen Mittheilung nur kurz den Weg skizziren, den wir eingeschlagen hatten, und vor Allem auf einige unerwartete Beobachtungen hinweisen, die wir zu machen Gelegenheit hatten.

Als Ausgangsmaterial für unsere Untersuchungen diente uns der aus dem *m*-Chlorbenzaldehyd (Siedepunkt 210.5°—211.5°) dargestellte *o*-Nitro-*m*-Chlorbenzaldehyd, welcher der Perkin'schen Reaction unterworfen, in die *o*-Nitro-*m*-Chlorzimmtsäure übergeht, die aus Spirit umkrystallisirt in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 174°—175° erhalten wird.

Das Bromwasserstoffadditionsproduct dieser Säure, die *o*-Nitro-*m*-Chlorphenylbrompropionsäure krystallisirt aus Alkohol ebenfalls in Nadeln (Schmelzpunkt 142.5°—143.5°) und liefert in der Kälte beim vorsichtigen Neutralisiren mit Soda oder besser concentrirtem Ammoniak ein Lacton, welches sich aus Essigäther in säulenförmigen Krystallen vom Schmelzpunkt 147° abscheidet und alle Eigenschaften der ortho-nitrirten β -Lactone zeigt, insofern es beim vorsichtigen Erhitzen Kohlensäure abspaltet und Indigo bildet, sowie beim Kochen mit Alkalien in die *o*-Nitro-*m*-Chlorphenylmilchsäure übergeht. Zu dieser Säure kann man auch vom *o*-Nitro-*m*-Chlorphenyllactamid gelangen, welches beim Eintragen der *o*-Nitro-*m*-Chlorphenylbrompropionsäure in warmes Ammoniak entsteht und aus Essigäther in diamantglänzenden Säulen vom Schmelzpunkt 148° krystallisirt. Wird das Lactamid nämlich mit verdünnter Schwefelsäure erwärmt, so spaltet es die Amidogruppe ab und geht in die *o*-Nitro-*m*-Chlorphenylmilchsäure über, die aus Wasser oder Aether umkrystallisirt werden kann und unzersetzt bei 152° schmilzt. In dieser substituirt Milchsäure lässt sich das Chlor leicht durch die Oxymethylgruppe ersetzen, man hat zu diesem Zweck nur nöthig, die chlorirte Säure

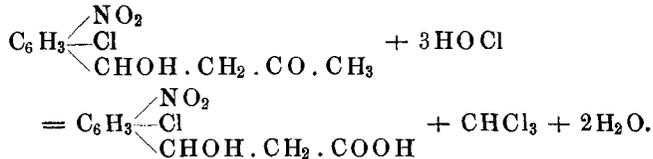
mit der berechneten Menge Kaliummethylat in methylalkoholischer Lösung unter Druck 24 Stunden lang im Wasserbade zu erhitzen. Es scheidet sich dann allmählich ein schwer lösliches Kaliumsalz aus der alkoholischen Lösung ab, aus welchem man mit verdünnten Mineralsäuren die freie *o*-Nitro-*m*-methoxyphenylmilchsäure erhalten kann. Dieselbe krystallisirt aus Wasser in farblosen Blättchen vom Schmelzpunkt 106° und liefert bei der Reduction mit Eisenvitriol und Ammoniak neben geringen Mengen *p*-Methoxycarbostryls das gewünschte Paramethoxydioxydihydrochinolin:



Die *o*-Nitro-*m*-Methoxyphenylmilchsäure haben wir auch noch auf einem anderen Wege aus der *o*-Nitro-*m*-Chlorzimmtsäure erhalten, welcher zwar weit bequemer ist, jedoch schlechtere Ausbeute ergibt. Er unterscheidet sich von jenem nur dadurch, dass wir schon in der substituirten Zimmtsäure das Chloratom durch die Methoxygruppe ersetzen, was sich leicht erreichen lässt, wenn man die Säure in methylalkoholischer Lösung längere Zeit mit Kaliummethylat unter Rückfluss erwärmt. Die so erhaltene *o*-Nitro-*m*-methoxyzimmtsäure krystallisirt aus absolutem Alkohol, in dem sie schwer löslich ist, in langen Nadeln vom Schmelzpunkt 225°. Ihr Bromwasserstoffadditionsproduct scheidet sich aus seiner Lösung in Chloroform auf Zusatz von Ligroïn in Nadeln vom Schmelzpunkt 162°—163° ab und giebt bei der vorsichtigen Neutralisation mit Soda oder besser mit alkoholischem Ammoniak in der Kälte ein Lacton, welches aus Essigäther in säulenförmigen Krystallen vom Schmelzpunkte 124°—125° erhalten wird und beim Auflösen in Alkalien in die *o*-Nitro-*m*-methoxyphenylmilchsäure übergeht. Uebergiesst man die *o*-Nitro-*m*-methoxyphenyl- β -brompropionsäure dagegen mit mässig erwärmtem Ammoniak, so löst sie sich auf und nach einiger Zeit krystallisirt aus der rothgefärbten Flüssigkeit das *o*-Nitro-*m*-methoxyphenyllactamid in kleinen farblosen Täfelchen vom Schmelzpunkt 187°—188° aus. Dasselbe giebt beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure ebenfalls die *o*-Nitro-*m*-methoxyphenylmilchsäure.

Ausser diesen beiden analogen Wegen haben wir versucht, noch eine weitere principiell ganz verschiedene Methode der Darstellung der *o*-Nitro-*m*-Chlorphenylmilchsäure auszuarbeiten. Wir gingen dabei aus von dem *o*-Nitro-*m*-Chlorphenyl- β -milchsäuremethylketon, welches neben dem *o*-Nitro-*m*-Chlorphenyl- β -Milchsäureketon und dem *o*-Nitro-*m*-Chlorzimmtsäureketon bei der Condensation des *o*-Nitro-*m*-Chlorbenzaldehyds mit Aceton entsteht und aus Alkohol in farb-

losen, sechseckigen, monoklinen Täfelchen vom Schmelzpunkt 106.5 bis 107.5° erhalten wird. Erwärmt man diese Verbindung mit einer Lösung von unterchlorigsaurem Natron auf 70—80°, so spaltet sie Chloroform ab und geht gemäss folgender Gleichung in die *o*-Nitro-*m*-Chlorphenyl- β -Milchsäure über:



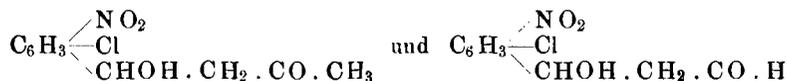
Ueber die Constitution derselben kann gemäss ihrer Bildungsweise kein Zweifel herrschen und deshalb erscheint es in hohem Grade bemerkenswerth, dass diese Säure, welche aus verdünntem Alkohol in farblosen sechseckigen Tafeln vom Schmelzpunkt 156° krystallisirt, vollständig verschieden ist von der *o*-Nitro-*m*-Chlorphenylmilchsäure, welche wir nach den oben beschriebenen Methoden aus der *o*-Nitro-*m*-Chlorzimmtsäure erhalten haben und welche mit dieser eigentlich identisch sein sollte. Die vollständige Verschiedenheit der beiden Säuren geht aus folgender Tabelle, in welcher die Eigenschaften beider zusammengestellt sind, zur Evidenz hervor:

***o*-Nitro-*m*-Chlorphenylmilchsäure**
dargestellt aus

	dem Nitrochlorphenyl- milchsäuremethylketon	der Nitrochlorzimmtsäure
Schmelzpunkt	156° unter Zersetzung	152° unzersetzt
Krystallform	monocline sechsseitige Tafeln	feine Nadelchen
Glanz	glasglänzend	fettglänzend
Löslichkeit	schwer in warmem Wasser, leicht in Aether	leicht in warmem Wasser, schwerer in Aether
Giebt mit concentrirter Schwefelsäure	rothe Färbung	blaue Färbung
Giebt mit Kalilauge	rothe Färbung	keine Färbung
Aethylester	Krystallwäzchen, Schmp. 110°	Tafeln, Schmp. 48°
Salze:		
Calciumsalz	unlöslich in Wasser	löslich in Wasser
Silbersalz	unlöslich in Wasser	löslich in Wasser
Kupfersalz	grüne Wäzchen	blaue Nadeln

Wirft man nun die Frage auf, wie die Verschiedenheit der beiden *o*-Nitro-*m*-Chlorphenyl-Milchsäuren zu erklären ist, so giebt es zu deren Lösung unseres Erachtens nur zwei Möglichkeiten, dass nämlich entweder die Bromwasserstoff-Addition sowohl zur chlorirten als zur methoxylirten *o*-Nitrozimmtsäure im umgekehrten Sinne wie bei den bis jetzt bekannten Zimmtsäuren, erfolgt ist, so dass sich das Bromatom nicht an das β -C-Atom, sondern an das α -C-Atom angelagert hat, in welchem Falle die oben beschriebenen beiden Lactone α -Lactone wären und die ihnen entsprechende Milchsäure ebenfalls der α -Reihe angehörte, oder aber, und das erscheint der grossen Aehnlichkeit der oben beschriebenen Lactone und Lactamide mit den entsprechenden nicht chlorirten resp. methoxylirten, der β -Reihe angehörigen Verbindungen wegen von vorne herein als das Wahrscheinlichere, es liegt hier ein neuer Fall stereochemischer Isomerie vor.

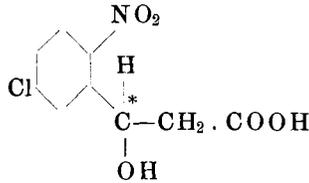
Zur Lösung dieser Frage haben wir zunächst versucht die beiden Säuren in einander überzuführen, indem wir dieselben mit Wasser, Alkohol, verdünnter Schwefelsäure und verdünnter Salzsäure unter Druck erhitzten. Beim Oeffnen der Röhren zeigte sich jedoch stets, dass die aus der Zimmtsäure dargestellte Milchsäure, welche die stabilere zu sein scheint, unverändert geblieben war, die aus dem Keton dargestellte sich dagegen unter Bildung anscheinend styrolartiger Körper zersetzt hatte. Da eben so wenig ein gelindes Erwärmen mit concentrirter Schwefelsäure und nachheriges Eintragen der Lösung in Eiswasser zum Ziele führte, versuchten wir die Frage durch Untersuchung der Oxydationsproducte des *o*-Nitro-*m*-Chlorphenylmilchsäurealdehydes zur Entscheidung zu bringen und haben in der That nicht nur auf diesem Wege den Nachweis erbringen können, dass die Verschiedenheit der beiden Säuren auf einer stereochemischen Isomerie beruht, sondern auch eine bedeutend einfachere und ausgiebigere Methode zur Darstellung der stabileren Säure und somit des Methoxydihydrooxycarbostryls gefunden. Oxydirt man nämlich den durch Condensation von *o*-Nitro-*m*-Chlorbenzaldehyd mit Acetaldehyd mittelst 6-procentiger Natronlauge entstehenden, bei Sommertemperatur nur als dickflüssiges Oel erhaltenen *o*-Nitro-*m*-Chlorphenylmilchsäurealdehyd mittelst frischgefällten Silberoxyds in alkoholischer Lösung, so erbält man reichliche Mengen der stabilen Milchsäure, während sich der analogen Constitution der beiden Condensationsproducte des Nitrochlorbenzaldehydes



nach, die Bildung der labilen Säure erwarten liesse.

Oxydirt man aber den Milchsäurealdehyd durch Erwärmen mit einer Lösung von unterchlorigsaurem Natron, wobei eine lebhaft,

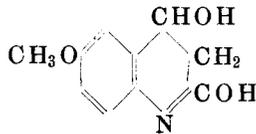
von einer Oxydation angelagerten Acetaldehydes herrührende Chloroformentwicklung stattfindet, so erhält man die labile Säure, so dass die Bildung der beiden Säuren nur von der Natur des Oxydationsmittels abhängig zu sein scheint. Da sich demnach beide isomere Formen mit Leichtigkeit aus demselben Körper durch Einwirkung verschiedener Reagentien bilden, dürfte es wohl keinem Zweifel unterliegen, dass der Grund der Verschiedenheit in einer stereochemischen Isomerie zu suchen ist, die sich wohl durch das Vorhandensein des asymmetrischen Kohlenstoffatoms erklären dürfte.



Zum Nachweise, dass nicht etwa polymere Verbindungen vorliegen, haben wir noch Moleculargewichtsbestimmungen der beiden Säuren nach Raoult ausgeführt, deren Ergebnisse die Annahme einer Polymerie vollständig ausschliessen:

Berechnet für $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}_5$	Gefunden	
	1) stabile Säure	2) labile Säure
$M = 245.5$	$M = 244$	$M = 245$

Es sei noch bemerkt, dass bis jetzt sämtliche Versuche, in der aus dem Keton dargestellten Milchsäure das Chloratom durch die Methoxylgruppe zu ersetzen, gescheitert sind, ebenso wenig wie es uns gelungen ist, bei der Reduction dieser Säure mit Eisenvitriol und Ammoniak ein gut charakterisirtes fassbares Reactionsproduct zu erhalten, während wir aus der isomeren Säure durch den gleichen Reductionsprocess sehr leicht das bei 172° schmelzende Chlordioxydihydrochinolin erhielten. Dieses ging durch Wasserabspaltung in das Chlorcarbostyryl über, welches sich als identisch erwies mit dem von Einhorn und Lauch aus *p*-Chlorchinolin dargestellten bei 262° schmelzenden *p*-Chlorcarbostyryl, wodurch bewiesen ist, dass in sämtlichen angeführten Körpern das Chloratom resp. die Methoxylgruppe sich in *p*-Stellung befindet, d. h. dem Methoxydioxydihydrocarbostyryl folgende Formel zukommt:



Ueber die Ergebnisse der physiologischen Untersuchung dieses Körpers werden wir an anderer Stelle berichten.