

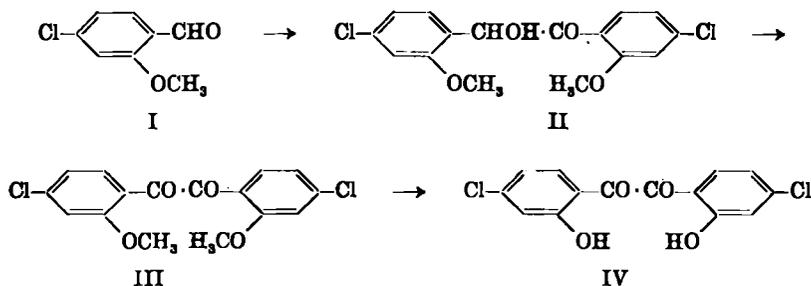
## 82. Richard Kuhn und Hans R. Hensel: 4,4'-Dichlor-salicil

[Aus dem Max Planck-Institut für Medizinische Forschung Heidelberg,  
Institut für Chemie]

(Eingegangen am 14. Februar 1951)

Es wird die Synthese von 4,4'-Dichlor-salicil und seine bakteriostatische Wirkung beschrieben.

Die einfachen Alkyl- und Äthoxy-benzaldehyde, *o*-, *m*-, *p*-Chlor-, Brom-, Oxy- und Amino-benzaldehyde bilden, wie die Zusammenfassung in Organic Reactions<sup>1)</sup> zeigt, nicht leicht symmetrische Benzoinen. Im allgemeinen soll die Gegenwart von Halogen zusammen mit anderen Substituenten die Kondensation verhindern. Entgegen der ungünstigen Prognose, die daraus abzuleiten war, haben wir gefunden, daß 4-Chlor-2-methoxy-benzaldehyd (I) in guter Ausbeute (75% d. Th.) durch Kaliumcyanid zum Benzoin (II) kondensiert werden kann. Dieses läßt sich mit Fehlingscher Lösung zum 4,4'-Dichlor-2,2'-dimethoxy-benzil (III) dehydrieren (80% d. Th.) und nach Art der Salicyl-Synthese<sup>2)</sup> mit Aluminiumchlorid zum gesuchten 4,4'-Dichlor-2,2'-dioxy-benzil (IV) entmethylieren (79% d. Th.), das man aus Eisessig in gelben Rhomben vom Schmp. 196° erhält.



Vergleicht man die Wirksamkeit gegen Staphylokokken der neuen 4,4'-Dichlor-Verbindung (IV) mit der des schon länger bekannten 5,5'-Dibrom-2,2'-dioxy-benzils<sup>2)</sup>, so ergibt sich, daß sie viel geringer ist (um 1–2 Zehnerpotenzen), daß dagegen bei *Mycobacterium tuberculosis typ. gallinaceus* das 4,4'-Dichlor-salicil etwa doppelt so stark bakteriostatisch wirkt wie 5,5'-Dibrom-salicil. Dieser Unterschied hängt wohl damit zusammen, daß schon die 4-Chlor-salicylsäure gegen Tuberkelbazillen wirksamer ist als 5-Chlor-salicylsäure<sup>3)</sup>. Die 4-Stellung des Halogens erweist sich somit nicht nur in der Salicylsäure selbst, sondern auch nach der symmetrischen Verdoppelung zum Salicyl als günstig (s.d. Tafel).

<sup>1)</sup> Bd. IV, S. 275 [1948]; vergl. dagegen Fußn. <sup>2)</sup> (Benzoinkondensation von 5-Brom-2-methoxy-benzaldehyd).

<sup>2)</sup> R. Kuhn, L. Birkofer u. E. F. Möller, B. 76, 900 [1943].

<sup>3)</sup> Vergl. R. Hirt u. H. Hurni, Helv. chim. Acta 32, 378 [1949].

## Tafel. Bakteriostatische Wirksamkeit

Die Werte geben an, bei welcher Konzentration (g/ccm) das Wachstum völlig unterdrückt wurde. Es wurde *Mycobacterium tuberculosis typ. gallinaceus* (Stamm Stein) auf flüssigem Dubos-Nährmedium verwendet.

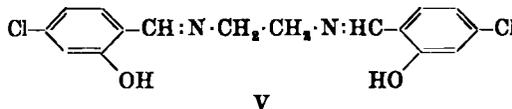
Substanz	Tage	g/ccm
4.4'-Dichlor-salicyl . . . . .	15	$6 \times 10^{-5}$
5.5'-Dibrom-salicyl . . . . .	15	$1.3 \times 10^{-4}$
4-Chlor-salicylsäure . . . . .	21	$6 \times 10^{-5}$
5-Chlor-salicylsäure . . . . .	21	$5 \times 10^{-4}$
p-Amino-salicylsäure . . . . .	21	$1 \times 10^{-3}$
p-Aminomethyl-salicylsäure . . . . .	21	$5 \times 10^{-3}$
4-Chlor-salicylaldehyd . . . . .	15	$3.2 \times 10^{-4}$
4-Chlor-salicylaldehyd-TSC*) . . . . .	15	$8 \times 10^{-5}$
4-Acetamino-benzaldehyd-TSC . . . . .	15	$1.6 \times 10^{-4}$
4-Acetamino-2-methoxy-benzaldehyd-TSC . . . . .	15	$3.2 \times 10^{-4}$
4-Oxy-2-chlor-benzaldehyd-TSC . . . . .	15	$3.2 \times 10^{-4}$

\*) TSC = Thiosemicarbazon

4.4'-Dichlor-salicyl bewirkte mit  $2.5 \times 10^{-4}$  g/ccm nach 40 Stdn. totale Hemmung bei *Staphylococcus aureus* (Stamm KiAu), etwa 90-proz. Hemmung bei *Streptococcus anhaemolyticus* (Stamm 1646 Sc) und bei *Streptobacterium plantarum* (10 S).

Das gleiche läßt sich an den Thiosemicarbazonen, die in der Tafel angeführt sind, feststellen. Das 4-Chlor-2-oxy-benzaldehyd-thiosemicarbazon ist an dem geprüften Bakterienstamm 4 mal wirksamer als das isomere 4-Oxy-2-chlor-benzaldehyd-thiosemicarbazon und doppelt so wirksam als 4-Acetamino-benzaldehyd-thiosemicarbazon. Bei *Bact. Coli* (Stamm 1883), *Proteus vulgaris* (Stamm 4406), *Bact. pyocyaneus* (Stamm 0421), sowie bei Hefe M war bei Konzentrationen von  $2.5 \times 10^{-4}$  g/ccm mit 4.4'-Dichlor-salicyl gar keine Hemmung zu erzielen.

Die Gewinnung des als Ausgangsmaterial dienenden 4-Chlor-2-methoxy-benzaldehyds erfolgte über den 4-Amino-2-methoxy-benzaldehyd nach H. H. Hodgson<sup>4)</sup>. Die Methylierung des 4-Chlor-2-oxy-benzaldehyds<sup>4)</sup>, den wir aus *m*-Chlor-phenol nach Reimer-Tiemann in einer Ausbeute von 50% d.Th. erhielten, verlief auch bei uns nur unbefriedigend<sup>5)</sup>. Der 4-Chlor-2-oxy-benzaldehyd gibt mit Essigsäureanhydrid schon bei 20° ein Triacetat vom Schmp.



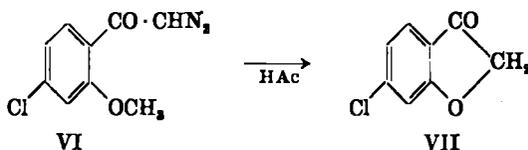
109.5°. Das Oxim und das Kondensationsprodukt mit Äthylendiamin (V, Schmp. 148.5°) geben mit einer Reihe von Metall-Ionen in 50-proz. Äthylalkohol Niederschläge von Komplexverbindungen. Beim Vermischen von je 1 ccm 1-proz. äthanol. Lösung der Komplexbildner mit je 1 ccm wäbr. Metallsalz-Lösung waren noch nachweisbar: 10 γ Cu<sup>2+</sup> (blaugrün), 100 γ Co<sup>2+</sup> (rot-

<sup>4)</sup> Journ. chem. Soc. London 1927, 1740.

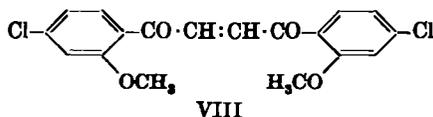
<sup>5)</sup> Vergl. O. L. Brady u. W. H. Bodger, Journ. chem. Soc. London 1932, 952.

braun), 100  $\gamma$  Ni<sup>2+</sup> (blaugrün), 100  $\gamma$  Mg<sup>2+</sup> (farblos), 1 mg Mn<sup>2+</sup> (schwach rosa), 1 mg Fe<sup>2+</sup> (rotbraun), 1 mg Zn<sup>2+</sup> und Cd<sup>2+</sup> (farblos). Die Fällungsgrenzen stimmen mit denjenigen der chlorfreien Verbindungen<sup>6)</sup> überein.

Weitere Versuche zur Darstellung des 4-Chlor-2-methoxy-benzaldehyds nahmen ihren Ausgang von der 4-Amino-2-oxy-benzoesäure. Diese ließ sich unter den im Versuchsteil angegebenen Bedingungen mit einer Ausbeute von 87% d. Th. in 4-Chlor-2-oxy-benzoesäure verwandeln, deren Methylierung zu 4-Chlor-2-methoxy-benzoesäure<sup>7)</sup> sehr glatt verlief. Das mit Thionylchlorid bereitete 4-Chlor-2-methoxy-benzoylchlorid entwickelte in siedendem Toluol und Xylol bei der Hydrierung nach Rosenmund<sup>8)</sup> nur äußerst langsam Chlorwasserstoff. Mit Diazomethan erhielten wir leicht das Diazoketon VI vom Schmp. 61–62° (88% d. Th.). Der Abbau nach Ch. Grundmann<sup>9)</sup> scheiterte daran, daß beim Eintragen in Eisessig schon bei 60° unter Eliminierung der Methoxygruppe<sup>10)</sup> quantitativ Ringschluß zu 6-Chlor-cumaranon-(3) (VII) erfolgte:



Erwärmt man das Diazoketon in Petroläther mit der gleichen Gewichtsmenge Kupferoxyd<sup>11)</sup> auf 60°, so wird der Stickstoff abgespalten und in geringer Menge Bis-[2-methoxy-4-chlor-benzoyl]-äthylen (VIII, Schmp. 161.5 bis 162.5°) erhalten:



Hrn. Dr. E. F. Möller sowie Frau A. Birkofer danken wir für die Prüfung der Substanzen auf bakteriostatische Wirkung.

#### Beschreibung der Versuche<sup>12)</sup>

4-Chlor-salicylsäure: Das von Sheehan<sup>13)</sup> beschriebene Verfahren gab auch uns eine Ausbeute von 52% d. Theorie. Sie läßt sich auf 87% steigern, wenn man „umgekehrt“ diazotiert und die, vor allem bei größeren Ansätzen, unter Bildung von dunkelroten Azoverbindungen eintretende Selbstkupplung durch rasche Weiterverarbeitung der Diazoniumsalz-Lösung unterdrückt.

<sup>6)</sup> P. Pfeiffer, E. Breith, E. Lübke u. T. Tsumaki, A. 503, 84 [1933].

<sup>7)</sup> Von H. H. Hodgson (vergl. Fußn. 4) durch Oxydation des Aldehyds erhalten.

<sup>8)</sup> K. W. Rosenmund u. F. Zetzsche, B. 51, 578 [1918], 54, 638 [1921].

<sup>9)</sup> A. 524, 31 [1936].

<sup>10)</sup> Vergl. G. Haberland u. H. J. Siegert, B. 71, 2619 [1938].

<sup>11)</sup> Vergl. Ch. Grundmann, A. 536, 29 [1938].

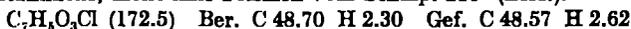
<sup>12)</sup> Angaben über Form und Klasse der Kristalle beruhen auf kristallographischen Untersuchungen.

<sup>13)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 70, 1665 [1948].

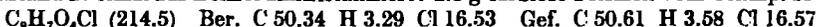
## Lösungen

- A: 12.3 g *p*-Amino-salicylsäure werden in 90 ccm Wasser suspendiert und durch Zugabe von 3.6 g Natriumhydroxyd in 20 ccm Wasser gelöst; dazu gibt man eine Lösung von 5.6 g Natriumnitrit in 20 ccm Wasser.
- B: 50 ccm konz. Salzsäure (d 1.19).
- C: In 35 ccm konz. Salzsäure (d 1.19) gelöstes Kupfer(I)-chlorid, dargestellt<sup>14)</sup> durch Reduktion einer heißen Lösung von 25 g krist. Kupfersulfat + 6.5 g Natriumchlorid in 80 ccm Wasser mittels einer Lösung von 5.3 g Natriumhydrogensulfit + 3.5 g Natriumhydroxyd in 40 ccm Wasser.

Die Diazotierung erfolgt in einem weithalsigen, mit Rührwerk und Ablasshahn versehenen Gefäß.  $\frac{1}{4}$  der Lösung A läßt man schnell zu  $\frac{1}{4}$  der auf 0° vorgekühlten Salzsäure B laufen. Die Temperatur wird durch Einwerfen von Eisstückchen auf 0° gehalten. Nach etwa 3 Min. ist alles Nitrit verbraucht (Jodkali-Stärke-Papier). Man läßt sofort die klare, hell gelbbraune Diazoniumsalz-Lösung in die auf 0° gekühlte, stark turbinierte Lösung C (Gesamtmenge) laufen. Dabei scheidet sich die Additionsverbindung<sup>14)</sup>, die blaßgelb gefärbt ist, aus. In derselben Weise wird das 2., 3. und 4. Viertel von A diazotiert. Nach Zulauf des letzten diazotierten Anteils von A wird das Reaktionsgemisch noch weitere 2 Stdn. gerührt und die Temperatur allmählich von 0 auf 20° erhöht. Die dabei erfolgende N<sub>2</sub>-Entwicklung wird durch  $\frac{1}{3}$ -stdg. Erwärmen auf 60° zu Ende geführt. Die nur wenig verunreinigte 4-Chlor-salicylsäure scheidet sich fast farblos ab und wird abgesaugt. Man erhält 12 g (87% d.Th.) einer Säure vom Schmp. 204° (Zers.). Sie ist in Aceton und Dioxan gut, in Alkohol, Benzol, Chloroform, Äther, Eisessig, Essigester nur mäßig löslich. Zur Analyse wurde die Säure bei 150°/13 Torr sublimiert: Farblose, lange, bleistiftähnliche, monokline Prismen vom Schmp. 210° (Zers.).



4-Chlor-2-acetoxy-benzoessäure: 4.2 g 4-Chlor-salicylsäure wurden in 40 ccm Pyridin gelöst und unter Kühlung mit 5 ccm Acetylchlorid versetzt. Das nach einigen Stunden mit Wasser verdünnte Gemisch wurde sauer ausgeäthert und der Abdampf-rückstand zweimal aus Benzol umkristallisiert: 2.8 g farblose Prismen vom Schmp. 131.5°.



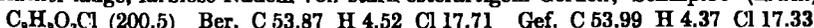
4-Chlor-2-acetoxy- $\omega$ -diazoo-acetophenon: Die äther. Lösung des aus 2.1 g 4-Chlor-2-acetoxy-benzoessäure (10 mMol) und 10 ccm Thionylchlorid dargestellten Säurechlorids wurde in eine äther. Lösung von 30 mMol Diazomethan (aus 5.3 g Nitrosomethylharnstoff in 60 ccm Äther) eingetropft. Nach 12 Stdn. wurde der Äther verjagt. Der mehrmals aus Petroläther (60°) umkristallisierte Rückstand bestand aus blaßgelben Nadeln vom Schmp. 51°.



4-Chlor-2-carbäthoxy-salicylsäure: Zu einer Lösung von 4 g 4-Chlor-salicylsäure in 16 ccm Benzol + 3.6 ccm Pyridin wurden 2.2 ccm Chlorameisensäureäthylester im Laufe von 10 Min. unter Kühlung zugetropft, nach 1 Stde. mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt und die beiden Schichten getrennt. Aus der Benzolschicht schieden sich beim Stehen in der Kälte 1.1 g eines farblosen, körnigen Kristallitates ab. Aus Essigester + Petroläther (Sdp. 30°) Schmp. 107°.



4-Chlor-2-methoxy-benzoessäuremethylester: 15 g 4-Chlor-salicylsäure (87 mMol) wurden in 50 ccm Wasser + 7 ccm 50-proz. Natronlauge gelöst und unter starkem Turbinieren (hochwandiges Becherglas) abwechselnd mit insgesamt 35 ccm Dimethylsulfat (360 mMol) und 30 ccm 50-proz. Natronlauge im Laufe von 30 Min. versetzt. Dabei hielten wir eine Temperatur von 35° und ein p<sub>H</sub> von 7–8 ein. Zur Isolierung des Esters, der ausfällt, wurde eine Probe des Ansatzes nach Zusatz von etwas überschüss. Natronlauge mit Äther ausgeschüttelt. Der Abdampf-rückstand lieferte aus tiefsiedendem Petroläther lange, farblose Nadeln von stark esterartigem Geruch; Schmp. 36° (k.Th.).



<sup>14)</sup> Org. Synth., Coll. Vol. I, 165.

4-Chlor-2-methoxy-benzoesäure<sup>7)</sup>: Zur Verseifung wurde das alkal. Methylierungsgemisch (s. das vorstehende Präparat) ohne Isolierung des Esters unter Zusatz von weiteren 15 ccm 50-proz. Natronlauge und wenig Alkohol 2 Stdn. bis zur völligen Lösung unter Rückfluß gekocht. Beim Ansäuern fielen 15.4 g (95% d.Th.) einer bei 140° schmelzenden Säure aus. Nach Umkristallisieren aus Alkohol schmolzen die farblosen Prismen bei 148°.

4-Chlor-2-methoxy- $\omega$ -diazio-acetophenon (VI): Das aus 16 g 4-Chlor-2-methoxy-benzoesäure (86 mMol) mit 50 ccm Thionylchlorid bereitete Säurechlorid wurde in 200 ccm Äther gelöst und in eine Lösung von 190 mMol Diazomethan (aus 33 g Nitrosomethylharnstoff) in 350 ccm Äther bei -5° eingetropft. Wir erhielten 15.8 g (88% d.Th.) rohes Diazoketon. Zur Analyse wurde zweimal aus Petroläther (Sdp. 60°) unter Zusatz von Noritkohle umkristallisiert; schwach grünlichgelbe, rhombische Prismen vom Schmp. 61–82°.

$C_8H_7O_2N_2Cl$  (210.5) Ber. C 51.31 H 3.35 N 13.30 Cl 16.65  
Gef. C 51.50 H 3.47 N 13.10 Cl 16.80

6-Chlor-cumaranon-(3) (VII): 5 g 4-Chlor-2-methoxy- $\omega$ -diazio-acetophenon wurden in 12 ccm Eisessig bei 60° eingetragen. Nach beendeter  $N_2$ -Entwicklung schied sich das Chlor-cumaranon beim Abkühlen quantitativ ab. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan farblose, rhombische Nadeln vom Schmp. 123–123.5°.

$C_9H_7O_2Cl$  (168.5) Ber. C 56.97 H 2.99 Cl 21.04 Gef. C 56.94 H 3.00 Cl 21.14  
Semicarbazon: Schmp. 220°.

$C_9H_9O_2N_3Cl$  (225.5) Ber. C 48.10 H 3.59 Gef. C 47.85 H 3.78

Bis-[4-chlor-2-methoxy-benzoyl]-äthylen (VIII): 3.3 g 4-Chlor-2-methoxy- $\omega$ -diazio-acetophenon wurden unter Zugabe von 3.5 g fein gepulvertem Kupferoxyd in 60 ccm Petroläther (60°) unter Rückfluß zersetzt. Nach 1 Stde. wurde filtriert und der Abdampfrückstand des Filtrats zweimal aus Methanol umkristallisiert. Gelbes Kristallisat vom Schmp. 161.5–162.5°.

$C_{12}H_{14}O_4Cl_2$  (365.0) Ber. C 59.01 H 3.86 Cl 19.37 Gef. C 58.41 H 4.08 Cl 19.84

4-Chlor-salicylaldehyd-thiosemicarbazon wurde in methanol. Lösung dargestellt und aus Pyridin + Petroläther umkristallisiert; Schmp. 226°.

$C_8H_8ON_3ClS$  (229.5) Ber. C 41.83 H 3.51 N 18.30 Cl 15.45  
Gef. C 41.85 H 3.64 N 18.18 Cl 15.57

4-Chlor-salicylaldehyd-triacetat: Der Aldehyd wurde in einem Überschuß von Essigsäureanhydrid gelöst. Nach Zugabe von 3 Tropfen konz. Schwefelsäure trat unter Erwärmung Ausscheidung eines weißen, körnigen Kristallisates ein. Nach Verdünnen mit Wasser war die Ausbeute quantitativ. Aus Alkohol farblose Prismen vom Schmp. 109.5°.

$C_{13}H_{12}O_6Cl$  (300.6) Ber. C 51.90 H 4.36 Cl 11.80 Gef. C 51.91 H 4.30 Cl 12.44

$\alpha,\beta$ -Bis-[4-chlor-salicyliden-amino]-äthan (V): Das Reaktionsprodukt fällt quantitativ aus einer alkohol. Lösung äquiv. Mengen 4-Chlor-salicylaldehyd und Äthylendiamin als gelbes Kristallisat. Aus Alkohol gelbe Rhomben und 6 eckige Säulen (stark pleochroitisch, rhombisches System) vom Schmp. 148.5°.

$C_{12}H_{14}O_2N_2Cl_2$  (337.0) Ber. C 56.97 H 4.19 N 8.31 Cl 21.04  
Gef. C 57.25 H 4.51 N 7.98 Cl 21.39

4-Amino-2-methoxy-benzaldehyd wurde nach dem von Hodgson<sup>15)</sup> verbesserten Verfahren von Blanksma<sup>16)</sup> dargestellt: In einem 500 ccm-Dreihalskolben wurden 12.2 g 4-Nitro-2-methoxy-toluol (erhalten aus *p*-Nitro-*o*-toluidin über *p*-Nitro-*o*-kresol durch Methylierung mit Dimethylsulfat) in 40 ccm Alkohol heiß gelöst. Dazu ließen wir im Laufe einer Stunde eine heiße Lösung von 6 g Natriumsulfid-hydrat, 2.5 g Schwefel und 4.5 g Natriumhydroxyd in 120 ccm Wasser + 20 ccm Alkohol zutropfen. Nach weiterem 1 stdg. Kochen unter Rückfluß wurde das Gemisch, nachdem der Alkohol abdestilliert war, der Wasserdampfdestillation unterworfen. Aus dem Destillat erhielten

<sup>15)</sup> Journ. chem. Soc. London 1944, 4.

<sup>16)</sup> M. J. J. Blanksma, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 29, 407 [1910].

wir 2 g 2-Methoxy-*p*-toluidin vom Schmp. 62°. Die im Kolben verbliebene gelbbraune wäßr. Schicht wurde von einem harzig öligen Bodensatz dekantiert und lieferte beim Abkühlen 3,5 g rohen 4-Amino-2-methoxy-benzaldehyd vom Schmp. 131 bis 133° (30% d.Th.). Durch Umkristallisieren aus Wasser wurden gelbbraune Rhomben vom Schmp. 136° (rhombisches System) erhalten.

4-Acetamino-2-methoxy-benzaldehyd wurde aus der vorstehenden Verbindung mittels Acetylchlorids in Pyridin dargestellt. Aus Xylol gelbe Mikrokristalle vom Schmp. 141–142°.

$C_{10}H_{11}O_3N$  (193.1) Ber. C 62.15 H 5.74 N 7.27 Gef. C 62.50 H 6.02 N 7.50

4-Acetamino-2-methoxy-benzaldehyd-thiosemicarbazon: Aus Pyridin + Petroläther (Sdp. 30°) gelbe Mikrokristalle vom Schmp. 213°.

$C_{11}H_{14}O_2N_4S$  (266.1) Ber. C 49.60 H 5.30 N 21.04 Gef. C 49.43 H 5.26 N 21.00

4-Chlor-2-methoxy-benzaldehyd (I): Versuche, den 4-Amino-2-methoxy-benzaldehyd nach Hodgson\*) in schwefelsaurer Lösung zu diazotieren, bereiteten wegen der geringen Löslichkeit des Aldehyds Schwierigkeiten. Erwärmen führt zu Verharzung des schon bei 20° wenig beständigen Aldehyds unter Selbstkondensation. Durch Diazotierung in Eisessig erzielten wir eine glatte Reaktion: 4,7 g 4-Amino-2-methoxy-benzaldehyd wurden in 70 ccm Eisessig gelöst und mit einer wäßr. Lösung von 2,1 g Natriumnitrit bei +10° diazotiert. Die Diazoniumsalz-Lösung wurde in eine Suspension von 15 g Kupferbronze in 100 ccm konz. Salzsäure (1.19) eingerührt. Das durch Ausäthern gewonnene Rohprodukt lieferte nach Umkristallisieren aus Alkohol 2,2 g (41% d.Th.) von I; Schmp. 73,5°.

4,4'-Dichlor-2,2'-dimethoxy-benzoin (II): 2 g 4-Chlor-2-methoxy-benzaldehyd (I) wurden in 20 ccm 60-proz. Alkohol gelöst und nach Zugabe von 0,2 g Kaliumcyanid 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Eintauchen des Gemisches in Eis-Kochsalz-Mischung schied sich ein Produkt aus, das beim Verreiben mit Alkohol 1,5 g (75% d.Th.) eines Kristallisates lieferte, das nach Umkristallisieren aus Alkohol farblose Prismen bildete; Schmp. 113–114°.

$C_{16}H_{17}O_4Cl_2$  (341.0) Ber. C 56.30 H 4.14 Cl 20.80 Gef. C 56.64 H 4.39 Cl 20.98

4,4'-Dichlor-2,2'-dimethoxy-benzil (III): Die zur Dehydrierung benötigte Fehlingsche Lösung wurde wie folgt angesetzt: a) 17,3 g krist. Kupfersulfat in 250 ccm Wasser, b) 86,5 g Seignettesalz + 25 g Natriumhydroxyd in 250 ccm Wasser. 1,5 g des Benzoin II wurden in 25 ccm 70-proz. Alkohol gelöst und mit dem Doppelten der ber. Menge des Reagenses, je 64 ccm von a) und b), 4 Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Durch Extraktion des Kupfer(I)-oxyd-Niederschlags und des blauen Filtrates mit 150 ccm Chloroform wurden 1,2 g (80% d.Th.) rohes Diketon gewonnen, das nach Umkristallisieren aus Eisessig farblose, zu monoklinen Zwillingen verwachsene Prismen bildete; Schmp. 210–211°.

$C_{16}H_{15}O_4Cl_2$  (339.0) Ber. C 56.63 H 3.57 Cl 20.92 Gef. C 56.90 H 3.78 Cl 20.38

4,4'-Dichlor-salicyl (IV): 1,1 g rohes Dimethoxy-diketon III wurden in 50 ccm Nitrobenzol gelöst und nach Zugabe von 10 g technischem Aluminiumchlorid 7 Stdn. auf 60–70° erwärmt. Das Gemisch wurde auf Eis gegossen, zentrifugiert und die Nitrobenzolphase mit 150 ccm 2*n* NaOH ausgeschüttelt. Beim Ansäuern der alkal. Lösung wurden 0,8 g (79% d.Th.) eines gelben Rohproduktes gewonnen, das nach Umkristallisieren aus Eisessig tiefgelbe, stark pleochroitische, monokline Rhomben (0,7 g) vom Schmp. 196° lieferte.

$C_{14}H_8O_4Cl_2$  (311.0) Ber. C 54.02 H 2.59 Cl 22.80 Gef. C 54.11 H 2.93 Cl 22.76

4,4'-Dichlor-3,3'.5,5'-tetrabrom-salicyl: 0,1 g 4,4'-Dichlor-salicyl wurden in 20 ccm Tetrachlorkohlenstoff unter Zugabe von 0,2 g Bromsuccinimid 6 Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Dabei schied sich ein in heißem Eisessig unlösliches Produkt ab, das nach Umkristallisieren aus Nitrobenzol orangegelbe rhombische Nadeln vom Schmp. 247–248° bildete.

$C_{14}H_4O_4Cl_2Br_4$  (626.6) Ber. C 26.81 H 0.64 Gef. C 27.14 H 0.96