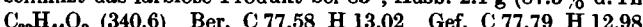


bräunlich gefärbtes Pulver an. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol unter Kohlezusatz schmilzt das farblose Produkt bei 83°; Ausb. 2.1 g (87.5% d.Th.).



Darstellung der Hexan-dicarbonsäure (Korksäure): 5 g (0.0266 Mol) γ -Keto-hexan-dicarbonsäure wurden unter Zusatz von 5 ccm Methanol mit 49 ccm Reduktionslösung in der üblichen Weise reduziert.

Nach 20 Stdn. wurde abgekühlt, das ausgefallene Salz der Korksäure abgesaugt und in 20 ccm Wasser gelöst. Nach dem Ansäuern mit 6 nHCl fiel die Säure kristallin aus und konnte abfiltriert werden. Aus der Reaktionslösung konnten über das Calciumsalz noch 0.3 g der Säure isoliert werden. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser Schmp. 140°. Der Misch-Schmp. mit Korksäure anderer Herkunft ergab keine Schmp.-Erniedrigung; Ausb. 4.1 g (89% d.Th.).



10. Richard Kuhn und Hans R. Hensel: Über Di-, Tetra- und Hexahalogen-salicile

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

(Eingegangen am 8. September 1951)

Von 10 Chlor- und Brom-salicilen, deren Darstellung beschrieben wird, sind Absorptions-Spektren und bakteriostatische Wirksamkeiten gemessen worden.

Die zu den Synthesen benötigten Halogen-2-methoxy-benzaldehyde ließen sich aus den entsprechenden Salicylaldehyden in guter Ausbeute gewinnen, wenn die Methylierung mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat¹⁾ oder mit Methyljodid und Kaliumcarbonat²⁾ in Aceton durchgeführt wurde. Die anschließenden Benzoin-Kondensationen, Dehydrierungen zu den Benzilen und Entmethylierungen erfolgten auf bekannte Art³⁾. So sind ausgehend von *o*-Chlor-phenol, über die Reimer-Tiemann-Synthese, das 3.3'-Dichlor-2.2'-dioxy-benzil (I) und ausgehend vom *m*-Chlor-phenol das 4.4'-Dichlor-2.2'-dioxy-benzil (II) erhalten worden. Versuche, 4-Chlor-salicylsäure mit Natriumamalgam⁴⁾ zum 4-Chlor-salicylaldehyd zu reduzieren, ergaben schlechte Ausbeuten. Das bereits bekannte⁵⁾ 5.5'-Dichlor-2.2'-dioxy-benzil (III) ist aus Salicil und Dichloramin T besser als durch Einwirkung von Chlor auf Salicil (wobei bevorzugt die Tetrachlorverbindung entsteht) zugänglich. Mit mehr Dichloramin T ist auch das 3.3'.5.5'-Tetrachlor-salicil (V) leicht zu gewinnen. Die direkte Einführung weiterer Chloratome war jedoch weder mit diesem noch mit anderen Chlorierungsmitteln bisher möglich. Das 3.3'.4.4'.5.5'-Hexachlor-salicil (IX) ist durch Chlorierung der 4.4'-Dichlor-Verbindung erhalten worden.

¹⁾ Vergl. H. Shapiro u. K. A. Smith, Journ. chem. Soc. London 1946, 143.

²⁾ Vergl. W. B. Whalley, Journ. chem. Soc. London 1951, 665.

³⁾ R. Kuhn, L. Birkofe r u. E. F. Möller, B. 76, 900 [1943].

⁴⁾ H. Weil, B. 41, 4147 [1908], 55, 2664 [1922].

⁵⁾ R. Kuhn u. L. Birkofe r, B. 84, 662 [1951].

Unter den in der Tafel 1 verzeichneten Halogen-Derivaten nimmt die 4,4'-Dichlor-Verbindung⁶⁾ (II) in mehrfacher Hinsicht eine Ausnahmestellung ein: sie zeigt das kurzwelligste Absorptions-Spektrum, sie kristallisiert in

Tafel 1. Halogensalicile, Absorptions-Maxima und bakteriostatische Wirksamkeit

Strukturformel	Schmp. (Kristall- form)	Farbe, Absorpt.- Maxima in Cyclohexan (Butanol)	Bakteriostatische Wirksamkeit		
			<i>Mycobact.</i> <i>tuber-</i> <i>culosis*</i> (total)	<i>Staphylococcus aureus</i> totale Hemmung	50-proz. Hemmung
I	188° (Prismen)	olivgelb, 355, 274 (337)	6.6×10^{-5}	3.2×10^{-5}	0.4×10^{-6}
II	195° (Rauten)	olivgelb, 342, 277 (327, 265)	3.3×10^{-5}	0.4×10^{-5}	0.8×10^{-6}
III	195–196° (Prismen)	citronen- gelb, 366, 266 (342, 252)	6.6×10^{-5}	0.8×10^{-5}	1.6×10^{-6}
IV	212–213° (Prismen)	citronen- gelb, 369 (345)	1.3×10^{-4}	0.6×10^{-5}	0.5×10^{-6}
V	207° (Prismen)	orangegegelb, 375, 277 (345, 235)	6.6×10^{-5}	1.6×10^{-6}	0.2×10^{-8}
VI	218° (Prismen)	goldgelb, 378, 282 (350)	1.3×10^{-4}	1.6×10^{-6}	0.2×10^{-8}
VII	206–207° (Prismen)	goldgelb, 376, 278 (350)	6.6×10^{-5}	3.2×10^{-6}	0.2×10^{-8}
VIII	207–208° (Prismen)	goldgelb, 377, 281 (347)	6.6×10^{-5}	1.6×10^{-6}	0.2×10^{-8}
IX	228–229° (Prismen)	goldgelb, 370, 288 (345)	1.3×10^{-4}	3.2×10^{-6}	0.2×10^{-8}
X	247–248° (Prismen)	goldgelb, 374, 292 (347)	1.3×10^{-4}	3.2×10^{-6}	0.1×10^{-6}

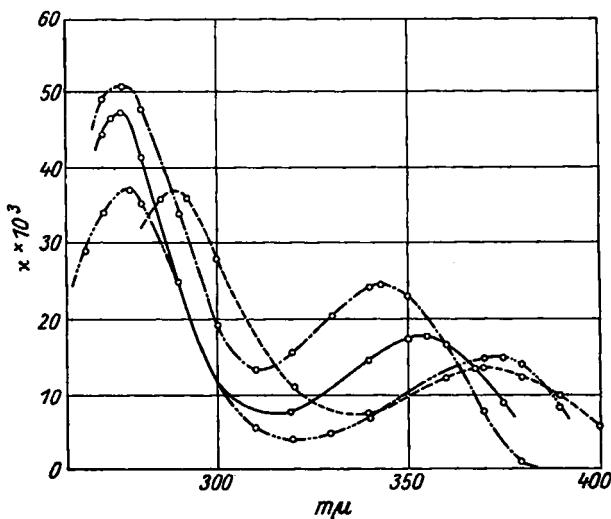
* typ. gallinaceus (Stamm Stein)

⁶⁾ R. Kuhn u. H. R. Hensel, B. 84, 557 [1951].

monoklinen Rauten (alle anderen Vertreter in langen, gerade auslöschen Prismen), sie ist in Bestätigung und Erweiterung früherer Befunde⁶⁾ wirksamer als die anderen gegenüber Tuberkelbazillen. Gegenüber Staphylokokken wirkt die 3.3'-Verbindung (I) am schwächsten. Allgemein zeigt sich, daß die geprüften Tetrahalogen-Verbindungen (V, VI, VII, VIII) an Staphylokokken sehr viel wirksamer sind als die Dihalogen-Verbindungen (I, II, III), daß aber der Übergang zu den Hexahalogen-Derivaten (IX, X) keinen weiteren Zuwachs an Aktivität mit sich bringt (5. und 6. Spalte von Tafel 1).

Die Absorptions-Spektren sind in Cyclohexan und in Butanol mit einem Beckman-Spektrographen DU gemessen worden. Die 3. Spalte von Tafel 1 verzeichnet die Lage der Absorptions-Maxima. Man erkennt, daß sich in beiden Lösungsmitteln mit steigendem Halogen-Gehalt die Maxima im allgemeinen nach längeren Wellenlängen verschieben.

In den Abbild. 1 und 2 sind einige der Kurven ausführlich wiedergegeben. Eine gewisse Sonderstellung von Halogen in 4-Stellung macht sich aber bei den Hexahalogen-Verbindungen bemerkbar: IX absorbiert in Cyclohexan kurzwelliger als V und X kurzwelliger als VI, entgegen der Regel. IX und X haben jedoch langwelligere Maxima als II, aus dem sie durch Chlorierung und Bromierung gewonnen wurden, was sich dem allgemeinen Bild wieder einfügt.



Abbild. 1. Absorptions-Spektren in Cyclohexan:
 3.3'-Dichlor-salicil ———, 4.4'-Dichlor-salicil - - - - ,
 3.3'.5.5'-Tetrachlor-salicil - · - - - ,
 3.3'.4.4'.5.5'-Hexachlor-salicil - - - - -

Die Lösungen in Butanol sind durchwegs heller als diejenigen in Cyclohexan. Beim 4.4'-Dichlor-salicil ist der Unterschied am geringsten. Eine Lösung von Tetrachlorsalicil (V) in Butanol ist in der Hitze viel dunkler gelb als in der Kälte. Es kristallisierte aber auch aus den hellen Lösungen immer

dieselbe orangegelbe Verbindung aus. Farblose Benzile sind von J. C. Irvine⁷⁾ und von D. Vorländer⁸⁾ entdeckt und von A. Schönberg⁹⁾ näher untersucht worden.

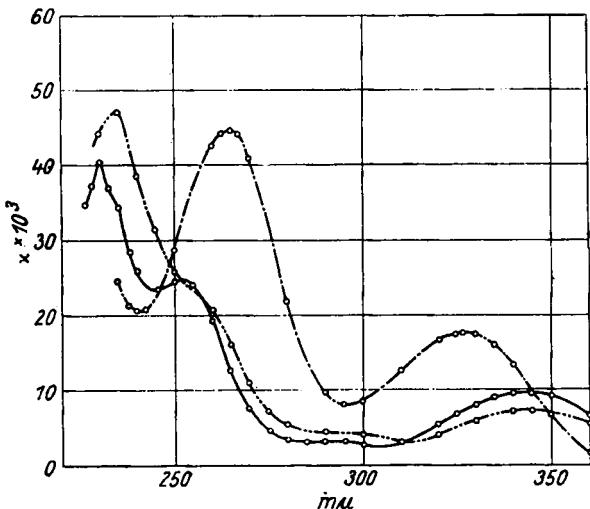


Abbildung 2. Absorptions-Spektren in Butanol:
 4.4'-Dichlor-salicil - - - - , 5.5'-Dichlor-salicil —————,
 3.3'-5.5'-Tetrachlor-salicil - - - - -

In konz. Schwefelsäure lösen sich III und IV mit tief dunkelblauer, alle übrigen Verbindungen der Tafel 1 mit gelber Eigenfarbe. II und III haben praktisch denselben Schmelzpunkt. Die Mischprobe ergab eine Schmp.-Erniedrigung von 22°.

Mischkristall-Bildung vom Typ III nach Roozeboom wurde nach dem Kontakt-Verfahren von L. und A. Kofler¹⁰⁾ festgestellt für folgende Substanz-Paare:

3.3'-Dichlor-salicil	(I)	Schmp.	187°		
5.5'-Dichlor-3.3'-dibrom-salicil	(VIII)	"	207°	Schmp. der Misch-Zone	181°	
5.5'-Dibrom-salicil	(IV)	"	212°		
5.5'-Dichlor-3.3'-dibrom-salicil	(VIII)	"	207°	"	"	186°
5.5'-Dibrom-3.3'-dichlor-salicil	(VII)	"	207°			
5.5'-Dichlor-3.3'-dibrom-salicil	(VIII)	"	207°	"	"	201°
5.5'-Dibrom-salicil	(IV)	"	212°		
3.3'.5.5'.Tetrachlor-salicil	...	(V)	"	207°	"	182°

HRN. DR. E. F. MÖLLER HABEN WIR FÜR DIE PRÜFUNG AN STAPHYLOKOKKEN, FRAU A. BIRKOFER FÜR DIE PRÜFUNG AN DEM GALLINACEUS-STAMM ZU DANKE.

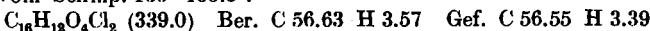
⁷⁾ Journ. chem. Soc. London 91, 541 [1907]. ⁸⁾ B. 44, 2464 [1911].

⁹⁾ A. Schönberg u. O. Kraemer, B. 55, 1174 [1922]; A. Schönberg u. W. Malchow, B. 55, 3764 [1922].

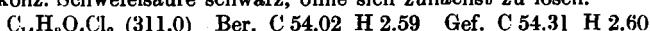
¹⁰) L. u. A. Kofler, Mikromethoden zur Kennzeichnung organ. Stoffe und Stoffgemische [1945], S. 79.

Beschreibung der Versuche

3.3'-Dichlor-2.2'-dimethoxy-benzil: Als Ausgangsprodukt diente 3-Chlor-salicylaldehyd (6.4 g), der durch Reimer-Tiemann-Synthese aus *o*-Chlor-phenol gewonnen war¹¹⁾. Die Methylierung wurde mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat¹⁾ in Aceton durchgeführt und der so erhaltene 3-Chlor-2-methoxy-benzaldehyd (5.8 g) mittels Kaliumcyanids kondensiert. Die alkohol. Lösung des Reaktionsproduktes dehydrierten wir, ohne das Benzoin zu isolieren, mit Fehlingscher Lösung. Durch Extraktion mit Chloroform erhielten wir das erwartete Benzil (2 g) in farblosen, rhombischen Bi-pyramiden vom Schmp. 135–135.5°.

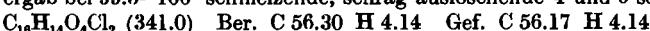


3.3'-Dichlor-2.2'-dioxy-benzil (I): 1.2 g des 3.3'-Dichlor-2.2'-dimethoxy-benzils wurden in 50 ccm Nitrobenzol mit 10 g Aluminiumchlorid 6 Stdn. bei 60° entmethyliert. Ausb. 0.9 g; leicht löslich in Alkohol, Aceton und Äther. Aus Eisessig olivgelbe, gerade auslöschende Prismen vom Schmp. 188–188.5°. Die Kristalle färben sich beim Übergießen mit konz. Schwefelsäure schwarz, ohne sich zunächst zu lösen.



4-Chlor-2-methoxy-benzaldehyd konnte aus 4-Chlor-salicylaldehyd in 95-proz. Ausbeute gewonnen werden: 9 g 4-Chlor-salicylaldehyd wurden in 300 ccm Aceton gelöst, 19.6 g Kaliumcarbonat + 50 g Methyljodid zugefügt und die Mischung 6 Stdn. unter Rückfluß und Rühren erwärmt, nach Absaugen des Lösungsmittels der Rückstand in Wasser + Äther aufgenommen und alkalisch ausgeschüttelt. Abdampfrückstand: 9.5 g vom Schmp. 73° (aus Alkohol). Bei der üblichen Kondensation des Aldehyds mit Kaliumcyanid konnte aus der über dem harzigen Produkt stehenden währ. Schicht nach zweitägigem Stehenlassen in geringer Menge 4.4'-Dichlor-2.2'-dimethoxy-benzil erhalten werden; Schmp. 208–209°, Misch-Schmp. mit einem durch Dehydrierung des Benzoinen erhaltenen Benzil 209–210°. Der isomere 2-Chlor-4-methoxy-benzaldehyd vom Schmp. 64°, der bei der Reimer-Tiemann-Synthese und anschließender Methylierung anfällt, lieferte kein Benzoin.

5.5'-Dichlor-2.2'-dimethoxy-benzoin: 20 g 5-Chlor-2-methoxy-benzaldehyd (Schmp. 81°, gewonnen durch Einleiten von Chlor in eine heiße Lösung von Salicylaldehyd-methyläther in Eisessig) wurden in 120 ccm Alkohol gelöst und nach Zusatz von 2 g Kaliumcyanid in 80 ccm Wasser 5 Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Die auf 150 ccm eingengte Lösung ergab beim Abschrecken in Eis-Kochsalz-Mischung einen sirupartigen Bodensatz, der sich beim Verreiben mit 20 ccm Alkohol innerhalb 2 Min. in einen filterbaren Kristallbrei verwandelte: 9.5 g (47.5% d.Th.). Eine aus Methanol + Noritkohle umkristallisierte Probe ergab bei 99.5–100° schmelzende, schräg auslöschende 4 und 6 seitige Tafeln.



Durch Erhitzen von 3 g des Benzoins mit der gleichen Menge Pyridin-hydrochlorid (5 Stdn. bei 155–165°) wurde nach Verdünnen mit Wasser eine harzige Masse erhalten, die sich nur teilweise in heißem Äthanol löste. Der Rest (0.1 g) stellte farblose Prismen dar, die nach Schmelzpunkt (207–208°) und Analyse (Ber. C 57.43 H 3.54, Gef. C 57.13 H 3.55) mit dem von Ng. Ph. Buu-Hoi¹²⁾ dargestellten 5.5'-Dichlor-2.2'-dimethoxy-benzil identisch sein dürfte.

5.5'-Dichlor-2.2'-dimethoxy-benzoinmethyläther: Eine Lösung von 3.3 g des eben beschriebenen Benzoins in 100 ccm Methanol sättigten wir bei 0° mit HCl, ließen über Nacht in der Kälte stehen, gossen in Wasser und ätherten das ausgefallene Reaktionsprodukt aus. Nach Waschen mit Bicarbonat und Einengen erhielten wir ein alkal-unlösliches Produkt (2.5 g; FeCl₃-Reaktion negativ), das nach Umkristallisieren aus Benzol + Petroläther schräg auslöschende 6seitige Tafeln vom Schmp. 70.5–71° (k.Th.) lieferte. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Cl}_2$ (355.0) Ber. C 57.47 H 4.53 Cl 19.93 Gef. C 58.14 H 4.57 Cl 19.91

¹¹⁾ H. H. Hodgson u. T. A. Jenkinson, Journ. chem. Soc. London 1929, 469.

¹²⁾ Compt. rend. Acad. Sciences 221, 202 [1945]; der Schmelzpunkt der Dimethoxy-verbindung stimmt mit dem von Buu-Hoi angegebenen überein.

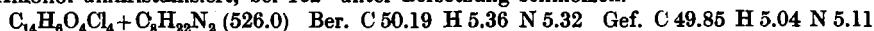
Phenylhydrazone: Fast farblose, nur blaß gelbe, schräg auslöschende Prismen vom Schmp. 154–154.5°.



5.5'-Dichlor-2.2'-dioxy-benzil (III): 2.4 g Salicil⁹) wurden in 100 ccm Eisessig unter Erwärmung gelöst und nach Zusatz von 5 Tropfen konz. Salzsäure bei 60° 2.5 g Dichloramin T (Wirkungsgrad 95%) anteilweise eingetragen. Nach mehrstdg. Stehenlassen hatten sich citronengelbe Nadeln ausgeschieden (1 g), die nach Umkristallisieren aus Eisessig bei 195–196° schmolzen^{5,12}). Das Präparat löst sich beim Übergießen mit konz. Schwefelsäure mit tiefblauer Farbe. Ein Mischpräparat mit dem gleich hoch schmelzenden 4.4'-Dichlor-salicil schmolz bei 172–174°.

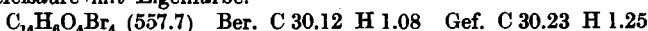
3.3'-5.5'-Tetrachlor-2.2'-dioxy-benzil (V) wurde in gleicher Weise, jedoch unter Anwendung der doppelten Menge Dichloramin T, aus Salicil gewonnen; Schmp. 207°¹⁰), Ausb. 84% d. Theorie.

3.3'.5.5'-Tetrachlor-2.2'-dioxy-benzil + 2 Diäthylamin: Das Salz entsteht direkt aus den Komponenten ohne Lösungsmittel schon bei 20°. Beim Erhitzen im Rohr auf 100° schieden sich bis zu 3 mm große, rhombisch-bipyramidale Kristalle ab, die, aus Alkohol umkristallisiert, bei 162° unter Zersetzung schmolzen.

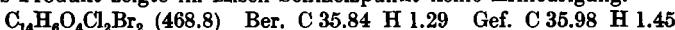


Das Salz löst sich in Wasser mit tief orangegelber Farbe, die sich beim Ansäuern deutlich aufhellt. Das sich abscheidende Produkt war Tetrachlorsalicil.

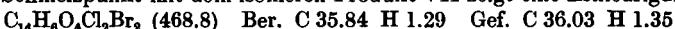
3.3'.5.5'-Tetrabrom-2.2'-dioxy-benzil (VI) wurde durch Erwärmung von Salicil (2 g) in Eisessig mit einem Überschuß an Brom erhalten. Nach 8stdg. Kochen unter Rückfluß fiel das Reaktionsprodukt beim Erkalten in einer Ausbeute von 3.8 g aus; goldgelbe, stark pleochroitische, gerade auslöschende, rechtwinklige Prismen, die nach Umkristallisieren aus Nitrobenzol bei 218° schmolzen. Das Produkt löst sich in konz. Schwefelsäure mit Eigenfarbe.



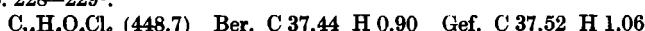
3.3'-Dichlor-5.5'-dibrom-2.2'-dioxy-benzil (VII) erhielten wir durch Einleiten von Chlor in eine heiße Eisessig-Lösung von 5.5'-Dibrom-salicil. Das Reaktionsprodukt fiel beim Erkalten aus. Nach Umkristallisieren aus Eisessig goldgelbe, gerade auslöschende Prismen vom Schmp. 206–207°. Ein durch Bromierung von 3.3'-Dichlor-salicil gewonnenes Produkt zeigte im Misch-Schmelzpunkt keine Erniedrigung.



5.5'-Dichlor-3.3'-dibrom-2.2'-dioxy-benzil (VIII): 0.7 g 5.5'-Dichlor-salicil wurden in 50 ccm Eisessig gelöst und nach Zusatz von 3 ccm Brom 3 Stdn. auf dem Dampfbad erwärmt. Goldgelbe, gerade auslöschende Prismen vom Schmp. 207.5–208°. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem isomeren Produkt VII zeigt eine Erniedrigung von 10°.



3.3'.4.4'.5.5'-Hexachlor-2.2'-dioxy-benzil (IX): Es wurden 0.1 g 4.4'-Dichlor-salicil in 15 ccm Eisessig gelöst und nach Zusatz von 3 Tropfen konz. Salzsäure bei 60° 1 g Dichloramin T eingetragen. Nach 20 Min. schieden sich tiefgelbe Nadeln aus. Aus Nitrobenzol gerade auslöschende, schwach pleochroitische, spitzwinkelige Prismen vom Schmp. 228–229°.



4.4'-Dichlor-3.3'.5.5'-tetrabrom-2.2'-dioxy-benzil (X)⁵) erhielten wir beim Kochen von 4.4'-Dichlor-salicil mit Brom in Eisessig. Nach 1 Stde. schied sich das Reaktionsprodukt aus der warmen Lösung aus. Aus Nitrobenzol goldgelbe, gerade auslöschende, schwach pleochroitische Prismen vom Schmp. 247°.

