

Äther (1:10) umkrystallisiert. Schmp. 83–83.5°; $[\alpha]_D^{25}$: $-0.86^\circ \times 1.007/0.0449 \times 0.797 = -24.1^\circ$ (in Methanol).

Sehr gut löslich in Methanol, Äthanol, Butanol, Pyridin, Aceton und Chloroform, gut in Essigester und Dioxan, schwer in Äther, Benzol, Wasser und Ligroin.

$C_{11}H_{24}O_4S_2$ (284.4) Ber. C 46.45 H 8.51 S 22.54 Gef. C 46.34 H 8.62 S 22.92.

Ribose-diisobutyl-mercaptopal: 1 g *d*-Ribose, 1.2 g Isobutylmercaptopal und 1 ccm konz. Salzsäure werden genau wie beim vorstehenden Präparat beschrieben behandelt. Das getrocknete Rohprodukt wiegt 1.5 g. Es wird aus Chloroform und Petroläther umkrystallisiert. Schmp. 83.5–84°; $[\alpha]_D^{25}$: $-0.41 \times 1.105/0.0307 \times 0.792 = -18.6^\circ$ (in Methanol).

Sehr gut löslich in Methanol, Äthanol, Aceton und Chloroform, gut in Essigester, Benzol, Toluol, Dioxan und Äther, sehr schwer in Wasser und Ligroin.

$C_{13}H_{28}O_4S_2$ (312.5) Ber. C 49.97 H 9.03 S 20.52 Gef. C 49.95 H 9.09 S 21.02.

Ribose-dibenzyl-mercaptopal: 1 g *d*-Ribose, 1.8 g Benzylmercaptopal und 1.5 ccm konz. Salzsäure werden 15 Min. bis zur klaren Lösung geschüttelt. Die Lösung bleibt noch 45 Min. stehen und wird dann mit 20 ccm Wasser verdünnt, wobei ein dicker Sirup ausfällt. Dieser wird beim Stehen im Eisschrank nach mehreren Tagen fest. Die Krystalle werden noch zweimal aus viel heißem Wasser umkrystallisiert. Ausb. 2 g vom Schmp. 79.5–80°; $[\alpha]_D^{25}$: $-0.63^\circ \times 1.405/0.0461 \times 0.794 = -24.2^\circ$ (in Methanol).

Sehr gut löslich in Methanol, Äthanol und Butanol, gut in Aceton, Essigester, Benzol, Dioxan und Chloroform, schwer in Wasser und Ligroin.

$C_{19}H_{24}O_4S_2$ (380.5) Ber. C 59.97 H 6.36 S 16.85 Gef. C 60.07 H 6.46 S 17.31.

52. Dietrich Jerchel und Josef Kimmig*): Invertseifen als Antimykotika; Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung**).

[Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie, und der Universitäts-Hautklinik Heidelberg.]

(Eingegangen am 27. Januar 1950.)

Die antimykotische Wirkung von verschiedenen Invertseifen wurde an Kulturen untersucht. Sie ist abhängig sowohl vom Zentralatom der Oniumgruppe (N, P, As) als auch von der Natur der mit diesem verbundenen Reste. Die in reiner Form dargestellte Invertseife Dodecyl-triphenyl-phosphoniumbromid wurde im Hinblick auf ihre wachstumshemmende Wirkung bei verschiedenen pathogenen Bakterien geprüft und nach Feststellung der epikutanen Verträglichkeit für klinische Versuche bei Hautkrankheiten verwendet.

Die wachstumshemmenden Wirkungen von langkettigen Ammoniumsalzen (A) bei verschiedenen Bakterienarten sind bekannt¹⁾. Untersuchungen des Arbeitskreises von R. Kuhn²⁾ ergaben Hinweise auf Vorstellungen vom Wirkungsmechanismus dieser Verbindungsklasse. Von D. Jerchel³⁾ wurden Phosphonium- (B) und Arsoniumverbindungen (C) in diese Untersuchungen ein-

*) Auszugsweise vorgetragen von J. Kimmig bei der Dermatologentagung in Hamburg am 25. 9. 1948; Arch. Dermat. 189 (Unna-Bericht), 265 [1949].

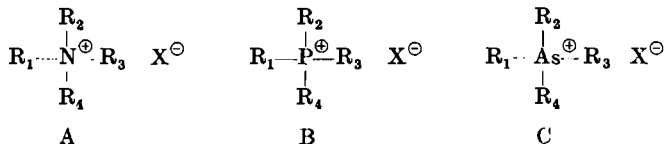
**) Über Invertseifen, XII. Mitteil.; XI. Mitteil.: B 76, 600 [1943].

1) Literaturzusammenstellung s. bei D. Jerchel, Naturforschung und Medizin in Deutschland 1939–1946 39, 59 [1947].

2) Über Invertseifen, I. Mitteil.: R. Kuhn u. H. J. Bielig, B. 73, 1080 [1940]; X. Mitteil.: D. Jerchel, B. 75, 75 [1942].

3) B. 76, 600 [1943].

bezogen und ihre Wirkungen bei der Glykolyse und beim Wachstum von Milchsäurebakterien (*Streptobacterium plantarum* Orla Jensen 10 S) sowie in Hämolyseversuchen untersucht.



R₁–R₄ = Alkyl-, Aryl-, Aralkylreste X = Halogen- oder Rhodan-Ion

In der vorliegenden Arbeit wird über die Wirkung verschiedener konstitutionsmäßig definierter Ammonium-, Phosphonium- und Arsoniumverbindungen auf das Wachstum der Hautpilze *Epidermophyton Sabouraud* und *Trichophyton gypseum* berichtet⁴⁾.

In die Untersuchung wurden weiter *Trichophyton niveum* und *granulosum*, *Mikrosporon Audouini* und *gypseum*, sowie einige pathogene Bakterien einbezogen. Die zur Prüfung kommenden Verbindungen waren z.Tl. schon bekannt⁵⁾; weitere – hier im besonderen eine Zahl von Phosphoniumverbindungen – wurden neu dargestellt (Tafel 1). Die Hemmungsteste mit den Pilzstämmen wurden an Plattenkulturen ausgeführt. Für die Bestimmung der Hemmungskonzentrationen an Bakterienkulturen wurde die Beobachtung der Trübungen herangezogen. Die so erhaltenen Ergebnisse konnten bei dem Dodecyl-triphenyl-phosphoniumbromid durch umfangreiche klinische Versuche ergänzt werden⁶⁾.

Tafel 1. Schmelzpunkte von Ammonium- und Phosphoniumsalzen.

I.	Dimethyl-dodecyl-benzyl-ammoniumchlorid ^{6,7)}	wachsartig
II.	Dimethyl-dodecyl-benzyl-ammoniumrhodanid	45°
III.	Dodecyl-phenyl-cyclotetramethylen-ammoniumbromid	122–124°
IV.	Dimethyl-cetyl-benzyl-ammoniumrhodanid	60°
V.	Dimethyl-dibenzyl-ammoniumrhodanid	128°
VI.	Triäthyl-dodecyl-phosphoniumbromid	86–88°
VII.	Dimethyl-dodecyl-phenyl-phosphoniumbromid	138°
VIII.	Dimethyl-dodecyl-phenyl-phosphoniumchlorid	156–158°
IX.	Diäthyl-dodecyl-phenyl-phosphoniumbromid	62°
X.	Tripropyl-dodecyl-phosphoniumbromid	ölig
XI.	Dodecyl-triphenyl-phosphoniumbromid	87–88°
XII.	Dodecyl-tritolyl-phosphoniumbromid	ölig
XIII.	Dodecyl-diphenyl-tolyl-phosphoniumbromid	ölig
XIV.	Dodecyl-phenyl-cyclotetramethylen-phosphoniumbromid	ölig
XV.	Cetyl-triphenyl-phosphoniumbromid	47–49°
XVI.	Methyl-diocetyl-phenyl-phosphoniumjodid ⁸⁾	64–66°

⁴⁾ Über „die Anwendung von polyäthoxylierten quartären Ammoniumbasen vom Typ der Invertseifen in der Dermatologie“ s. bei J. Kimmig, Arch. Dermat. 187, 547 [1949].

⁵⁾ J. Kimmig u. D. Jerchel, Klin. Wschr. 28 [1950] im Druck.

⁶⁾ I.G. Farbenindustrie A. G., Französ. Pat. 771 742, C 1935 I, 2408.

⁷⁾ B. 73, 1002 [1940].

⁸⁾ Darst. nach J. K. Jakson, W. C. Davies u. W. J. Jones, Journ. chem. Soc. London 1931, 2109; Schmp. 81°. Unsere Substanz wurde durch Analyse identifiziert.

Die Darstellung von Dimethyl-dodecyl-benzyl-ammoniumchlorid (I) wurde aus Dimethyl-dodecyl-amin mit Benzylchlorid im Einschlußrohr durchgeführt⁸⁾. Das erhaltene Produkt war, ebenso wie das auf anderem Wege von O. Westphal und D. Jerchel⁷⁾ erhaltene, zunächst ein farbloses Öl. Einen scharfen Schmelzpunkt von 45° zeigte das aus dem Amin und Benzylrhodanid gewonnene Rhodanid II. Aus Phenylpyrrolidin⁹⁾ und Dodecylbromid ließ sich in 40-proz. Ausbeute die Invertseife III darstellen. In glatter Reaktion wurden aus Benzylrhodanid und Dimethyl-cetyl-amin bzw. Dimethyl-benzyl-amin die Ammoniumrhodanide IV und V erhalten.

Analog den Angaben zur Darstellung der Alkyl-triäthyl-phosphonium-jodide³⁾ ließ sich Triäthyl-dodecyl-phosphoniumbromid (VI) mit 80% Ausbeute aus Triäthylphosphin¹⁰⁾ und Dodecylbromid erhalten¹¹⁾. Die Umsetzung des Dimethyl-phenyl-phosphins, welches aus Phenyldichlorphosphin und Methylbromid¹²⁾ dargestellt wurde, mit Dodecylbromid führte in glatter Reaktion (85% Ausb.) zum schön krystallisierenden Dimethyl-dodecyl-phenyl-phosphoniumbromid (VII). Unter Verwendung von Dodecylchlorid erhielt man das entsprechende sehr hygroskopische Phosphoniumchlorid VIII. Auch die Reaktion von Diäthyl-phenyl-phosphin¹³⁾ mit Dodecylbromid im Einschlußrohr ging mit 65% Ausbeute zum Diäthyl-dodecyl-phenyl-phosphoniumbromid (IX) vorstatten. Die Reaktion von Tripropylphosphin¹⁴⁾ mit Dodecylbromid führte zum öligen Tripropyl-dodecyl-phosphoniumbromid (X).

Am besten von den Verbindungen mit aromatischen Substituenten am Zentralatom ist Dodecyl-triphenyl-phosphoniumbromid (XI) zugänglich¹⁵⁾. Triphenylphosphin, leicht erhältlich nach A. Michaelis und H. von Soden¹⁶⁾ aus Chlorbenzol, Phosphortrichlorid und Natrium¹⁷⁾, wurde mit 1 Mol Dodecylbromid zur Umsetzung gebracht. Das Phosphoniumsalz konnte mit 90% Ausbeute in krystallisierter Form erhalten werden. Ebenso verlief die Umsetzung des Triphenylphosphins mit Cetyl-bromid zu XV und auch mit Benzylchlorid fast quantitativ.

Auf gleiche Weise erhielten wir aus Tritolylphosphin¹⁸⁾ das Phosphoniumsalz XII als zähes Öl. Aus Diphenyl-tolyl-phosphin, das analog der Darstellung von Triphenylphosphin¹⁶⁾ aus Tolyl-dichlor-phosphin¹¹⁾ (an Stelle von PCl_3) und Chlorbenzol erhalten wurde, konnte das langkettige Phosphoniumsalz XIII hergestellt werden. Das zur Darstellung von Dodecyl-phenyl-cyclo-

⁸⁾ J. v. Braun u. G. Lemke, B. 55, 3556 [1922]: Sdp.₁₁ 117–118°.

¹⁰⁾ Darstellung nach H. Hibbert, B. 39, 161 [1906]; s. dazu Verbesserung des Verfahrens nach K. H. Slotta u. R. Tschesche, B. 60, 298 [1927].

¹¹⁾ Erwähnt im Engl. Pat. 437 273 der JCJ (C. 1936 I, 1713) als Mittel zum Verbessern der Echtheitseigenschaften von Färbungen.

¹²⁾ A. Michaelis, A. 212, 209 [1882].

¹³⁾ J. Meisenheimer, A. 449, 227 [1926].

¹⁴⁾ W. C. Davies, P. L. Pearse u. W. J. Jones, Journ. chem. Soc. London 1929, 1264; Sdp.₃₀ 102–104° (aus 56 ccm $n\text{-C}_3\text{H}_7\text{J}$ wurden 4 g erhalten).

¹⁵⁾ Erwähnt im Engl. Pat. 455 804 der Kalle & Co. A.G. (C. 1937 I, 2300) als capillar-aktiver Zusatz zu Amylasepräparaten.

¹⁶⁾ A. 229, 298 [1885].

¹⁷⁾ S. dazu auch Dtsch. Reichs-Pat. 508 667 der I.G. Farbenindustrie A.G. (C. 1930 II, 3195).

¹⁸⁾ A. Michaelis, A. 315, 78 [1901].

tetramethylen-phosphoniumbromid (XIV) benötigte Phenyl-cyclotetramethylen-phosphin wurde aus der Magnesiumverbindung des 1.4-Dibrom-butans mit Phenyldichlorphosphin erhalten¹⁹⁾ und ergab bei der Umsetzung mit dem Alkylbromid mit 30 % Ausbeute das Phosphoniumsalz XIV.

Für die zum Test verwendeten Pilzstämmen erwies sich ein aus Merck-schem Standard II-Agar, Glucose und Glycerin zusammengesetzter Nährboden als am günstigsten (Tafel 2).

Tafel 2. Nährbodenversuche.

Nährböden	Durchmesser der Kultur nach 12 Tagen in mm (t = 25°)		
	PH	Trichophyt. gyps.	Epiderm. Sabou.
Glucosepepton-Agar nach Sabouraud	4.8	24	18
Maltosepepton-Agar nach Sabouraud	4.5	20	16
Nähragar nach Plaut für Pilze	5.5	21	20
Standard II-Agar 45.0	7.0	20	20
Glucose 10.0			
Glycerin 5.0			
aqu. dest. ad .. 1000			

Für die Prüfung der Wirksamkeit bei den pathogenen Pilzen bedienten wir uns des folgenden Verfahrens:

Die Lösung der zu prüfenden Substanz in Wasser wurde dem noch flüssigen Nährboden zugesetzt und so die gewünschte Konzentration im Nährboden erhalten. Nach dem Aufgießen auf Petrischalen ließ man erhitzen und bebrütete die Platten zur Sterilitätsprüfung während 24 Stdn. bei 37°. Sodann erfolgte gleichmäßige Beimpfung mit den einer reifen Kultur entnommenen Pilzsporen. Nach 5 Tagen konnte der Test ausgewertet werden. Zur Kennzeichnung des Wachstumsgrades unterschieden wir zwischen totaler Hemmung (0) und normalem Wachstum (++++) in drei Zwischenwerten (+, ++, +++).

In den Tafeln 3–6 sind die bei den Pilzversuchen erhaltenen Werte zusammengestellt.

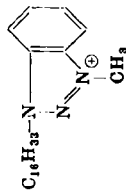
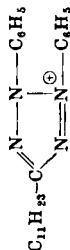
Unter den an Epidermophyton und Trichophyton geprüften Ammoniumverbindungen (Tafel 3) erwies sich Dimethyl-dodecyl-benzyl-ammoniumchlorid (I) als am wirksamsten. Ihm glich in der Wirkung das Dimethyl-cetyl-carbäthoxymethyl-ammoniumchlorid. Der Unterschied in der Kettenlänge von C₁₂ zu C₁₆ ist nicht bemerkbar. Für Trichophyton lagen die gerade noch hemmenden Konzentrationen im allgemeinen tiefer. Rhodan-Ion an Stelle von Halogen-Ion im Ammoniumsalz ergab ein Absinken der Wirkung.

Aus der großen Zahl der geprüften Phosphoniumverbindungen (Tafel 4) war die Wirksamkeit von Dimethyl-dodecyl-benzyl-phosphoniumchlorid

¹⁹⁾ G. Grüttner u. E. Krause, B. 49, 437 [1916].

Tafel 3. Wachstumsgrad bei Gegenwart von Ammoniumverbindungen (Strukturformel A).

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Epidermophyton				Trichophyton			
					1:10000	50000	100000	250000	1:10000	50000	100000	250000
C ₁₂ H ₂₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	J ²⁾	+	+++	++++	—	0	0	+	—
C ₁₀ H ₂₅	CH ₃	CH ₃	CH ₂ ·C ₆ H ₅	Cl ¹⁾	0	0	(0)	+++	0	0	0	++
C ₁₂ H ₂₅	CH ₃	CH ₃	CH ₂ ·C ₆ H ₅	SCN ^(II)	0	+	+++	++++	0	0	+	+++
C ₁₂ H ₂₅	C ₆ H ₅	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂	Br ^(III)	0	+++	++++	++++	0	0	+++	++++
C ₁₀ H ₃₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ ·C ₆ H ₅	SCN ^(IV)	+	+++	++++	++++	0	+	++	++
C ₁₀ H ₃₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ ·CO ₂ ·C ₆ H ₅	Cl ²⁰⁾	0	0	++	++++	0	0	0	+
C ₁₀ H ₃₃	CH ₃	CH ₃	C ₁₀ H ₃₃	OSO ₃ CH ₃ ²¹⁾	+++	++++	++++	++++	+++	+++	+++	+++
C ₈ H ₁₇	CH ₃	CH ₃	C ₈ H ₁₇	Cl ²¹⁾	0	++	+++	—	0	0	+	—
C ₆ H ₅ ·CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₂ ·C ₆ H ₅	SCN ^(V)	+++	++++	++++	++++	+	++	+++	+++
				Cl ²²⁾	0	+	—	—	0	0	—	—
				OSO ₃ CH ₃ ²³⁾	(+)	+	++	++++	0	0	(+)	++

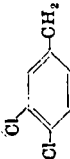

²⁰⁾ O. Westphal, unveröffentlicht.

²¹⁾ R. Kuhn, D. Jerchel u. O. Westphal, B. 73, 1095 [1940].

²²⁾ R. Kuhn u. D. Jerchel, B. 74, 941 [1941].

²³⁾ R. Kuhn u. O. Westphal, B. 73, 1109 [1940].

Tafel 4. Wachstumsgrad bei Gegenwart von Phosphoniumverbindungen (Strukturformel B).

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Epidermophyton				Trichophyton			
					1:10000	50000	100000	250000	1:10000	50000	100000	250000
C ₆ H ₁₇	CH ₃	CH ₃	CH ₂ ·C ₆ H ₅	J ³⁾	0	+	++	+++	0	0	+++	+++
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₃ H ₅	Br (VI)	0	+++	+++	—	0	++	+++	—
C ₂ H ₂₅	CH ₃	CH ₃	CH ₂ ·C ₆ H ₅	Cl ³⁾	0	0	0	0	0	0	0	0
C ₂ H ₂₅	CH ₃	CH ₃	CH ₂ ·C ₆ H ₅	J ²⁴⁾	0	0	0	(0)	0	0	0	(0)
C ₂ H ₂₅	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	Cl (VII)	0	0	++	+++	0	0	0	+
C ₂ H ₂₅	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	Br (VIII)	0	0	0	++	0	0	0	++
C ₂ H ₂₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	Br (IX)	0	0	+	+++	0	0	0	+
C ₂ H ₂₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Br (XI)	0	0	++	+++	0	0	+	+++
C ₂ H ₂₅	C ₆ H ₄ ·CH ₃	C ₆ H ₄ ·CH ₃	C ₆ H ₄ ·CH ₃	Br (XII)	0	+	+++	—	0	0	0	—
C ₂ H ₂₅	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	Br (X)	0	+	++	+++	0	—	++	+++
C ₂ H ₂₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ ·CH ₃	Br (XIII)	0	++	—	—	0	++	—	—
C ₂ H ₃₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₃ H ₅	J ³⁾	0	0	0	0	0	0	0	0
			—CH ₂ —CH ₂	Br (XIV)	0	+	+++	+++	0	0	++	+++
			—CH ₂ —CH ₂	Br (XV)	+	+++	+++	+++	0	0	+	+++
C ₆ H ₃₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Br (XVI)	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++
C ₆ H ₁₇	C ₆ H ₁₇	CH ₃	C ₆ H ₅	J (XVI)	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++
C ₆ H ₅ ·CH ₂	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Cl ²⁵⁾	++	+++	+++	+++	0	+	++	++
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Cl ²⁶⁾	0	++	+++	+++	0	0	+	++

²⁴⁾ s. Fußn. ³⁾, S. 605.²⁵⁾ s. Fußn. ¹⁰⁾, S. 321.²⁶⁾ Eulan NK s. H. Stötter, Angew. Chem. **59**, 145 [1947].

Tafel 5. Wachstumsgrad bei Gegenwart von Arsoniumverbindungen³⁾ (Strukturformel C).

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Epidermophyton				Trichophyton			
					1:10,000	50,000	100,000	250,000	1:10,000	50,000	100,000	250,000
C ₈ H ₁₇	CH ₃	CH ₃	CH ₂ ·C ₆ H ₅	J	0	+++	+++	+++	0	+++	+++	+++
C ₁₂ H ₂₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	J	0	+	+++	+++	0	0	0	+
C ₁₆ H ₃₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	J	0	+	+	++	0	0	+	+
C ₁₆ H ₃₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	J	0	0	+	++	0	0	(1:500,000) ++	++
C ₁₆ H ₃₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ ·C ₆ H ₅	J	+++	+++	+++	+++	0	0	+	++

Tafel 6. Wachstumsgrad bei Gegenwart verschiedener Verbindungen.

	Epidermophyton				Trichophyton						
	1: 500	1: 1000	1: 5000	1: 5000	1: 500	1: 1000	1: 2000	1: 5000	1: 10000	1: 50000	1: 100000
Sulfathiazol (Cibazol)	++	+++	-	-	+	++	-	-	+	++	-
p-Amino-salicylsäure	++	+++	-	-	++	++	++	-	++	++	-
Greifswalder Farbmischung ..	++	-	-	-	++	++	-	-	-	-	-
Rivanol	-	0	++	++	-	-	-	0	-	0	+
Undecylensäure (Natriumsalz)	-	0	+	+	-	-	-	0	-	0	+
Dibromsalcil	++	+++	-	-	+	++	++	++	++	++	-
	1: 10000	1: 50000	1: 100000	1: 100000	1: 10000	1: 50000	1: 100000	1: 50000	1: 100000	1: 100000	-
Gentianaviolett	0	+	++	++	0	0	+	0	+	-	-
Malachitgrün	0	+	++	++	0	0	+	0	+	-	-
Methylviolett (Pyoktanin) ... D.A.B.VI	+	+++	-	-	0	++	-	++	-	-	-

(ebenso -jodid) und von Triäthyl-cetyl-phosphoniumjodid am höchsten. Allgemein waren die Phosphoniumverbindungen wirksamer als die geprüften Ammoniumsalze. $[\text{C}_{12}\text{H}_{25}\cdot\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{CH}_3)_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_5]\text{Cl}^\ominus$ (I): vollständige Hemmung bei *Epidermophyton* bis 1 : 100 000; $[\text{C}_{12}\text{N}_{25}\cdot\overset{\oplus}{\text{P}}(\text{CH}_3)_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_5]\text{Cl}^\ominus$: vollständige Hemmung bis 1 : 250 000. Die Kettenlänge von C_8 reichte noch nicht zu optimaler Wirkung. Die Einführung von zwei C_8 -Resten war ungünstig. Am leichtesten zugänglich und noch sehr gut wirksam war Dodecyl-triphenyl-phosphoniumbromid (XI). Bei einem Phosphoniumsalz, dessen Phosphoratom mit drei aromatischen Resten verbunden war, wurde die Wirksamkeit beim Übergang von C_{12} nach C_{16} erheblich kleiner. Interessant ist, daß man durch Substitution im Benzylrest bei Triphenyl-benzyl-phosphoniumchlorid mit Halogen die Wirksamkeit erhöhen kann (Eulan NK). Der Ersatz von Phenylresten im langkettigen Phosphoniumsalz gegen Tolyreste ergab keinen Vorteil.

Die Wirksamkeiten der in der Tafel 5 aufgeführten Arsoniumverbindungen lagen in ähnlichen Größenordnungen wie diejenigen der Ammoniumverbindungen. Auch hier ist die C_8 -Kette noch nicht lang genug; Verbindungen mit einer C_{12} - und C_{16} -Kette unterscheiden sich praktisch nicht.

Zum Vergleich sind in der Tafel 6 die Ergebnisse der Prüfung von Verbindungen verschiedener anderer Verbindungsklassen aufgeführt. Besonders bemerkenswert ist hier die hohe Wirksamkeit der auch in der Therapie der Mykosen gebräuchlichen Farbstoffe Gentianaviolett, Malachitgrün und Methylviolett. Sulfathiazol, *p*-Amino-salicylsäure, Rivanol und Dibromsalicyl sind dagegen relativ schwach wirksam.

Um die Abhängigkeit der Wachstumshemmung zweier pathogener Bakterienstämme vom Zentralatom (N, P) der Oniumgruppe deutlich werden zu lassen, wurden in einem Verdünnungstest in Fleischbouillon zwei kristallisierte, einander entsprechende Invertseifen^{a)} untersucht (Tafel 7). Um etwa das zwei- bis vierfache ist hier die Phosphoniumverbindung wirksamer als das Ammoniumsalz.

Tafel 7. Wachstumshemmungsversuche.

a) *Staph. aureus* und b) *Streptococcus Aronson* mit 1.) Dodecyl-triäthyl-ammoniumjodid und 2.) Dodecyl-triäthyl-phosphoniumjodid

1)	a) 1 : 500 000	vollst. Hemmung	1 : 800 000	Wachstum
	b) 1 : 500 000	„	„	1 : 800 000
2)	a) 1 : 2000 000	„	„	1 : 5000 000
	b) 1 : 1000 000	„	„	1 : 2000 000

Für den klinischen Test wurde aus der Reihe der untersuchten Invertseifen Dodecyl-triphenyl-phosphoniumbromid gewählt. An verschiedenen weiteren Pilzstämmen wurde seine Hemmungswirkung geprüft (Tafel 8).

Hautpilzkrankungen bei Menschen und Tieren sind im allgemeinen sekundär infiziert. Daher erschien es wünschenswert, das für den klinischen Versuch bestimmte Dodecyl-triphenyl-phosphoniumbromid in seiner Wirkung auf

Tafel 8. Wachstumsgrad bei Gegenwart von Dodecyl-triphenyl-phosphoniumbromid.

Angew. Pilzstamm	1 : 10 000	1 : 50 000	1 : 100 000
<i>Mikrosporon Audouini</i>	0	0	++
<i>Mikrosporon gypseum</i>	0	0	+++
<i>Trichophyton niveum</i>	0	0	+
<i>Trichophyton granulosum</i> ...	0	0	+++

andere pathogene Mikroorganismen zu prüfen. Auch hier wurde ein Verdünnungstest in Fleischbouillon angewandt. In der Tafel 9 sind die Ergebnisse zusammengestellt.

Tafel 9. Orientierende Wachstumsversuche bei Gegenwart von Dodecyl-triphenyl-phosphoniumbromid.

Angew. Mikroorganismen	Verdünnungen:		
	1 : 1 000 000	1 : 10 000 000	1 : 20 000 000
<i>Staph. aureus</i>	0	0	+++
<i>Staph. aureus II</i>	0	0	+++
<i>Strept. Aronson</i>	0	0	+++
<i>Bact. coli</i>	Wachstum in allen Konzentrationen ab 1 : 1000		
	1 : 100 000	1 : 1 000 000	
<i>Bact. paratyphi</i>	0	+++	
<i>Bact. pseudodysent.</i> (Flexner)	0	+++	

Bevor Dodecyl-triphenyl-phosphoniumchlorid im klinischen Versuch eingesetzt werden konnte, bedurfte es eines Verträglichkeitsversuches. Bei 30 Testpersonen konnte nach dem Auflegen von Mullstückchen, die mit einer 1 mg proz. wäßr. Lösung der Substanz getränkt waren, keinerlei Reizungen beobachtet werden. Bei 10 weiteren mit 1-proz. Lösung behandelten Personen wurde nur einmal ein schwaches Erythem beobachtet.

2 Testpersonen, die auf besonders sorgfältig gereinigtes Dimethyl-dodecyl-benzyl-ammoniumchlorid noch in Verdünnungen bis 1 : 100 000 mit einer Dermatitis reagierten, vertrugen das Phosphoniumsalz noch bis zu einer Konzentration von 1 : 500.

Klinisch⁶⁾ erfolgte die Prüfung an 60 Patienten, die an Epidermophytie des Gesichtes, der Hände, Füße und Zehen erkrankt waren. Nach einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 21 Tagen mit feuchten Verbänden (Konzentration des Phosphoniumsalzes: 1 : 1000 bis 1 : 10 000) und Salbe (1 : 10 000) wurden alle geheilt. 20 weitere Patienten mit Trichophytie konnten in gleicher Weise erfolgreich behandelt werden. Von 20 Patienten (Kindern), bei denen Mikrosporie nachgewiesen war, konnten 16 nach etwa 10 Wochen als gesund entlassen werden. Weiter wurde das Präparat erfolgreich bei interdigitaler Soormykoze, Erythrasma und Trichomonaden verwendet.

Wir danken Hrn. Hans Fischer für seine ausgezeichnete Mithilfe beim präparativen Teil der Arbeit und Hrn. Klaus Drescher für die Durchführung der zahlreichen Pilzteste. Weiter sind wir der Firma Dr. Karl Thomae, G.m.b.H., Biberach a. d. Riss, für Unterstützung unserer Arbeit zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche²⁷⁾.

Dimethyl-dodecyl-benzyl-ammoniumchlorid (I): 1 g Dimethyl-dodecyl-amin²⁸⁾ wurde mit 0.6 g Benzylchlorid 6 Stdn. auf 100° im Einschlußrohr gehalten. Sodann wurde mit Äther gewaschen und aus Essigester mehrfach mit Äther gefällt. So erhielt man 1.3 g des Ammoniumsalzes in ölgiger Form. Nach längerem Aufbewahren trat Krystallisation zu einer wachsartigen Masse ein.

$[C_{21}H_{38}N]Cl$ (339.98) Ber. N 4.12 Gef. N 4.26.

Dimethyl-dodecyl-benzyl-ammoniumrhodanid (II): Mit 60% Ausbeute ließ sich aus 1 g Dimethyl-dodecylamin und 0.8 g Benzylrhodanid²⁸⁾ durch Erwärmen auf 100° während 7 Stdn. das Rhodanid erhalten. Nach Krystallisation aus Alkohol + Äther zeigte es den Schmp. 45°.

$[C_{21}H_{38}N]SCN$ (362.6) Ber. C 72.87 H 10.56 N 7.73 Gef. C 72.55 H 9.83 N 7.40.

Dodecyl-phenyl-cyclotetramethylen-ammoniumbromid (III): Cyclotetramethylen-phenyl-amin (Phenylpyrrolidin)⁹⁾, im Molverhältnis gemischt mit Dodecylbromid und 12 Stdn. im Rohr bei 70° gehalten, führte in 40-proz. Ausbeute zum sehr hygroskopischen, bei 122–124° schmelzenden, aus Essigester + Äther krystallisierbaren Ammoniumsalz.

$[C_{22}H_{38}N]Br$ (396.4) Ber. C 66.65 H 9.66 Gef. C 66.83 H 10.20.

Dimethyl-cetyl-benzyl-ammoniumrhodanid (IV): Die Umsetzung von Dimethyl-cetyl-amin⁵⁾ mit der ber. Menge Benzylrhodanid, unter Zusatz von einigen Tropfen Alkohol, führte in glatter Reaktion zu dem bei 60° schmelzenden Rhodanid.

$[C_{22}H_{46}N]SCN$ (418.7) Ber. C 74.58 H 11.07 Gef. C 74.46, 74.69 H 10.46, 10.76.

Dimethyl-dibenzyl-ammoniumrhodanid (V): Unter den gleichen Bedingungen entstand aus Dimethyl-benzyl-amin und Benzylrhodanid das Rhodanid vom Schmp. 128°.

$[C_{16}H_{20}N]SCN$ (284.4) Ber. C 71.75 H 7.05 N 9.85 Gef. C 71.75 H 6.87 N 9.10.

Triäthyl-dodecyl-phosphoniumbromid (VI): $\frac{1}{10}$ Mol Dodecylbromid wurde im Einschlußrohr 12 Stdn. bei 90° mit $\frac{1}{10}$ Mol Triäthylphosphin¹⁰⁾ erhitzt. Unumgesetztes Ausgangsmaterial wurde durch Waschen mit Äther vom Rohrinhalt entfernt. Es entstand mit 80% Ausbeute das Phosphoniumsalz. Nach der Krystallisation aus Essigester + Äther zeigte es den Schmelzpunkt 86–88°.

$[C_{18}H_{40}P]Br + H_2O$ (385.4) Ber. C 56.09 H 10.98 Gef. C 56.19 H 10.33.

Dimethyl-dodecyl-phenyl-phosphoniumbromid (VII): Aus $\frac{1}{20}$ Mol Dodecylbromid und $\frac{1}{20}$ Mol Dimethyl-phenyl-phosphin entstand nach 3-stdg. Erhitzen im Rohr mit 3 Tropfen Alkohol auf 110° mit 85% Ausbeute das Phosphoniumsalz. Nach dem Waschen mit Äther und Umkrystallisieren aus Essigester zeigte es den Schmp. 138°.

$[C_{20}H_{36}P]Br$ (387.4) Ber. C 62.01 H 9.33 Br. 20.63 Gef. C 62.26 H 9.63 Br. 21.10.

Auf gleichem Weg erhielten wir in glatter Reaktion das aus Essigester krystallisierende Dimethyl-dodecyl-phenyl-phosphoniumchlorid (VIII) vom Schmp. 156–158°.

$[C_{20}H_{36}P]Cl$ (342.9) Ber. C 70.04 H 10.58 Gef. C 69.70 H 10.63.

Diäthyl-dodecyl-phenyl-phosphoniumbromid (IX): Die 3-stdg. Einwirkung von Dodecylbromid auf Diäthyl-phenyl-phosphin¹²⁾ (Sdp.₁₄ 98–99°) in molekularem Verhältnis führte in 75–80-proz. Ausbeute zum Bromid, das aus Essigester + Äther in Krystallen mit 1 Mol. Essigester vom Schmp. 62° zu erhalten war.

$[C_{22}H_{40}P]Br + CH_3 \cdot CO_2 C_2 H_5$ (503.5) Ber. C 62.01 H 9.60 Gef. C 61.81 H 8.50.

Tripropyl-dodecyl-phosphoniumbromid (X): Aus 1.6 g Tripropylphosphin¹⁴⁾ und 2.5 g Dodecylbromid, 12 Stdn. bei 100° im Rohr gehalten, entstand nach Reinigung durch Verreiben mit Äther und mehrfachem Umfällen 1 g des Phosphoniumsalzes als farbloses Öl.

$[C_{21}H_{46}P]Br + 2 H_2O$ (445.5) Ber. C 56.61 H 11.32 Gef. C 56.60 H 10.70.

²⁷⁾ Alle Schmelzpunktbestimmungen wurden im Berl-Block durchgeführt.

²⁸⁾ L. Henry, B. 2, 637 [1869].

Dodecyl-triphenyl-phosphoniumbromid (XI): 26 g Triphenylphosphin^{16,17)} (Schmp. 78°) wurden mit der ber. Menge Dodecylbromid und 0.5 cem Äthanol im Einschlußrohr 12 Stdn. bei 100° gehalten. Der Rohrinhalt wurde mit Äther durchgerieben und das zunächst entstandene Öl aus trockenem Essigester mit Äther zweimal gefällt. Nach dieser Reinigung begann die Krystallisation. Es wurden 37 g (Ausb. 90% d.Th.) an Phosphoniumsalz, das aus Essigester + Äther umkrystallisiert den Schmp. 87–88° zeigte und sehr hygroskopisch war, erhalten.

$[C_{30}H_{40}P]Br$ (511.5) Ber. C 70.43 H 7.88 Gef. C 70.00 H 7.04.

Dodecyl-tri-*p*-tolyl-phosphoniumbromid (XII): Aus 2.2 g Tri-*p*-tolyl-phosphin und 2 g Dodecylbromid entstanden unter der vorstehenden Reaktion analogen Bedingungen und Reinigung durch dreimaliges Umfällen 1.5 g farbloses Öl.

$[C_{33}H_{46}P]Br + H_2O$ (553.6) Ber. C 69.42 H 8.40 Gef. C 69.88 H 8.09.

Diphenyl-*p*-tolyl-phosphoniumbromid (XIII): Aus 10 g Diphenyl-*p*-tolyl-phosphin, welches aus 20 g *p*-Tolyl-dichlor-phosphin, 26 g Chlorbenzol und 5 g Natrium in Äther nach 24-stdg. Kochen mit dem Sdp.₁₄ 250° gewonnen worden war²⁹⁾, entstanden nach 12-stdg. Erhitzen mit 9.5 g Dodecylbromid im Bombenrohr bei 100° 4 g des Phosphoniumsalzes. Die ölige Substanz wurde durch mehrfaches Ausfällen aus Essigester mit Äther gereinigt.

$[C_{31}H_{42}P]Br + 1\frac{1}{2} H_2O$ (524.9) Ber. C 67.38 H 8.26 Gef. C 67.31 H 7.42.

Dodecyl-phenyl-cyclotetramethylen-phosphoniumbromid (XIV): Cyclo-tetramethylen-phenyl-phosphin¹⁹⁾, im äquimolaren Verhältnis mit Dodecylbromid vermischt und unter den üblichen Bedingungen 16 Stdn. bei 100° gehalten, führte in 30-proz. Ausbeute zum öligen Phosphoniumsalz, das zur Analyse mehrfach umgefällt wurde.

$[C_{22}H_{38}P]Br + H_2O$ (431.4) Ber. C 61.24 H 9.35 Gef. C 61.00 H 8.55.

Cetyl-triphenyl-phosphoniumbromid (XV): Ebenso wie die entsprechende Dodecylverbindung wurde dieses Phosphoniumsalz in glatter Reaktion erhalten. Hygroskopische Krystalle vom Schmp. 47–49° aus Essigester.

$[C_{34}H_{48}P]Br + H_2O$ (585.6) Ber. C 69.67 H 8.61 Gef. C 69.89 H 8.46.

53. Hans Waldmann und František Petřů: Über die Dehydratisierung von Alkoholen mittels Phthalsäureanhydrids (I. Mittell.)*).

[Aus dem ehemaligen Institut für Organische Chemie der Deutschen Technischen Hochschule Prag.]

(Eingegangen am 30. Januar 1950.)

Siedendes Phthalsäureanhydrid bei Gegenwart von Benzolsulfonsäure dehydratisiert Alkohole leicht zu Alkenen.

Über die Dehydratisierung von Alkoholen mit Phthalsäureanhydrid findet man in der Literatur nur wenige Angaben¹⁾. Besonders bei Terpenalkoholen wurde Phthalsäureanhydrid als wasserabspaltendes Mittel verwendet. Es wurde gefunden, daß Phthalsäureanhydrid besonders in Gegenwart von Benzol-

²⁹⁾ C. Dörken, B. 21, 1511 [1888]; Darst. aus Diphenyl-chlor-phosphin und Bromtoluol mit Natrium; s. auch Fußn. ¹⁴⁾.

*) Die Arbeit mußte infolge äußerer Umstände im Jahre 1945 abgebrochen werden; weitere Ergebnisse gingen verloren.

¹⁾ J. Zelikow, B. 37, 1376 [1904]; S. Nametkin, A. 440, 66 [1924]; G. Komppa u. G. A. Nyman, A. 585, 252 [1938]; J. Boeseken u. C. J. A. Hanegraff, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 61, 69 [1942].