

## 265. Synthese und bakterizide Wirkung einiger quaternärer Ammoniumverbindungen

von J. Büchi, R. Hirt, Th. Hofmann<sup>1)</sup>, R. Lieberherr und H. Hurni.

(7. IX. 51.)

### A. Einleitung.

Trotz der grossen Zahl von Arbeiten und Patentschriften über quaternäre Ammoniumsalze und ihre Bedeutung als Desinfektionsmittel liegen nur wenige systematische Studien über die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und Wirkung vor. Dabei wurden besonders die Verhältnisse innerhalb von homologen Reihen geprüft, unter spezieller Berücksichtigung des langen Alkylradikals, das zusammen mit der Ammoniumgruppe die entscheidende Rolle bei der bakteriziden Wirkung spielt. Nachdem *Domagk*<sup>2)</sup> mit dem *Zephirol* (I) das erste bakterizide Ammoniumsalz in die Therapie eingeführt hatte, veränderte *Kuhn*<sup>3)</sup> den Alkylrest R dieses Stoffes und ersetzte zugleich eine Methylgruppe durch verschiedene lange Alkylradikale R<sub>1</sub> (Stoffgruppe II). Er fand hier beim Diocetyl-Derivat die stärkste bakterizide Wirkung. *Valko & DuBois*<sup>4)</sup> einerseits und *Shelton*<sup>5)</sup> anderseits untersuchten den Einfluss der Länge der Alkylkette in den Verbindungen des Zephirol-Typs (I). Obwohl an beiden Untersuchungsorten die gleiche Test-Methode<sup>6)</sup> zur Anwendung kam, stimmen die Resultate der bakteriziden Wirkung nicht überein. Während *Valko & DuBois*<sup>4)</sup> das Wirkungsoptimum bei Kettenlängen von 12—14 C-Atomen gefunden haben, gibt *Shelton*<sup>5)</sup> das Hexadecyl-Derivat als die am stärksten wirksame Verbindung an.

*Rawlins* und Mitarb.<sup>7)</sup> stellten quaternäre Verbindungen mit Ätherbrücken her und fanden die beste Wirkung beim [p-tert.-Octyl-phenoxy-äthoxyäthyl]-dimethyl-benzylammonium-chlorid III, das in den USA. unter dem Handelsnamen *Phermerol* therapeutisch verwendet wird. In der Reihe der [β-Phenoxy-äthyl]-dimethyl-alkylammonium-bromide fanden *Seidenberg* und Mitarb.<sup>8)</sup> beim Dodecyl-Derivat die beste Wirkung. Diese Verbindung ist kürzlich als *Bradosol* (IV) in den Handel gekommen. Der Einfluss der Art des Anions auf die Wirkung wurde von *Kuhn*<sup>9)</sup> und von *Shelton*<sup>10)</sup> genauestens untersucht. Dabei konnten keine wesentlichen Wirkungsunterschiede bei verschiedenartigen Anionen festgestellt werden.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Synthese und der bakteriologischen Untersuchung einiger bis anhin unbekannter quaternärer Ammoniumsalze aus der Reihe der [p-Alkylketo-phenoxy-alkyl]-

<sup>1)</sup> Th. Hofmann, „Synthese und bakteriologische Untersuchungen einiger quaternärer Ammoniumsalze“, Diss. ETH., Zürich (1951).

<sup>2)</sup> Domagk, Dtsch. Med. Wschr. **61**, 829 (1935).

<sup>3)</sup> Kuhn et al., B. **73**, 1080, 1105 (1940).

<sup>4)</sup> Valko & DuBois, J. Bact. **50**, 481 (1945).

<sup>5)</sup> Shelton, Am. Soc. **68**, 755 (1946).

<sup>6)</sup> F.D.A.-Methode der “Food and Drug Administration”, US-Department of Agriculture, Circular No. 198 (1931); vgl. *McCulloch*, Disinfection and Sterilization, S. 186 (1945).

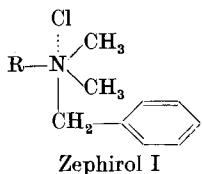
<sup>7)</sup> Rawlins et al., J. Am. Pharm. Ass. **32**, 11 (1943).

<sup>8)</sup> Seidenberg et al., Schw. Med. Wschr. **79**, 978, 980 (1949).

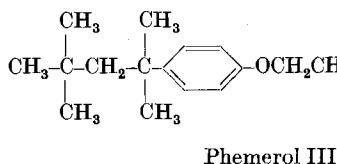
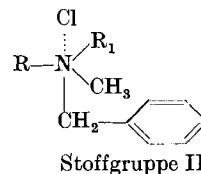
<sup>9)</sup> Kuhn et al., B. **73**, 1095 (1940).

<sup>10)</sup> Shelton, Am. Soc. **68**, 753, 755, 757 (1946).

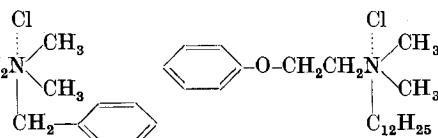
dimethyl-benzylammoniumhalide (Stoffgruppe V). Um den Einfluss der verschiedenen Substituenten auf die bakterizide Wirkung abzuklären, veränderten wir die Länge der Alkylketo-Gruppe und der Alkyl-Brücke zwischen dem Äther-Sauerstoff- und dem quaternären Stickstoffatom, ersetzten die Benzyl-Gruppe durch verschiedene kleine Alkyle und führten als Anionen sowohl Chlor wie auch Brom ein. Zudem interessierte uns der Einfluss der Keto-Gruppe, weshalb wir diese durch eine Carbinol- und eine Äther-Gruppe ersetzten. Dabei entstanden die neuen Stoffgruppen VI und VII. Zuletzt eliminierten wir die Keto-Gruppe vollständig und erhielten die [p-Alkyl-phenoxy-äthyl]-dimethyl-benzyl-ammonium-chloride (Stoffgruppe VIII).



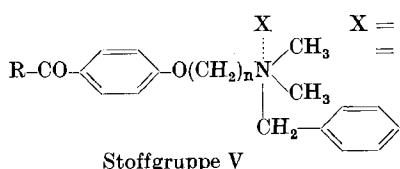
R = Gemisch von n-Octyl-,  
n-Decyl-, n-Dodecyl- und  
n-Hexadecyl-Resten



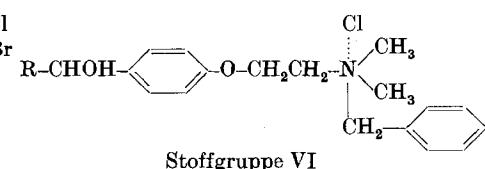
Phemerol III



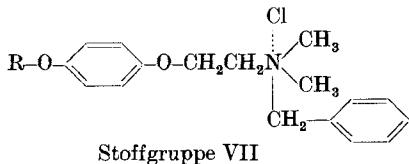
Bradosol IV



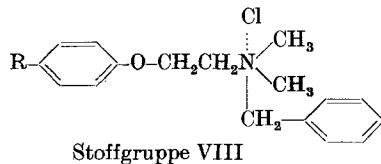
Stoffgruppe V



Stoffgruppe VI



Stoffgruppe VII



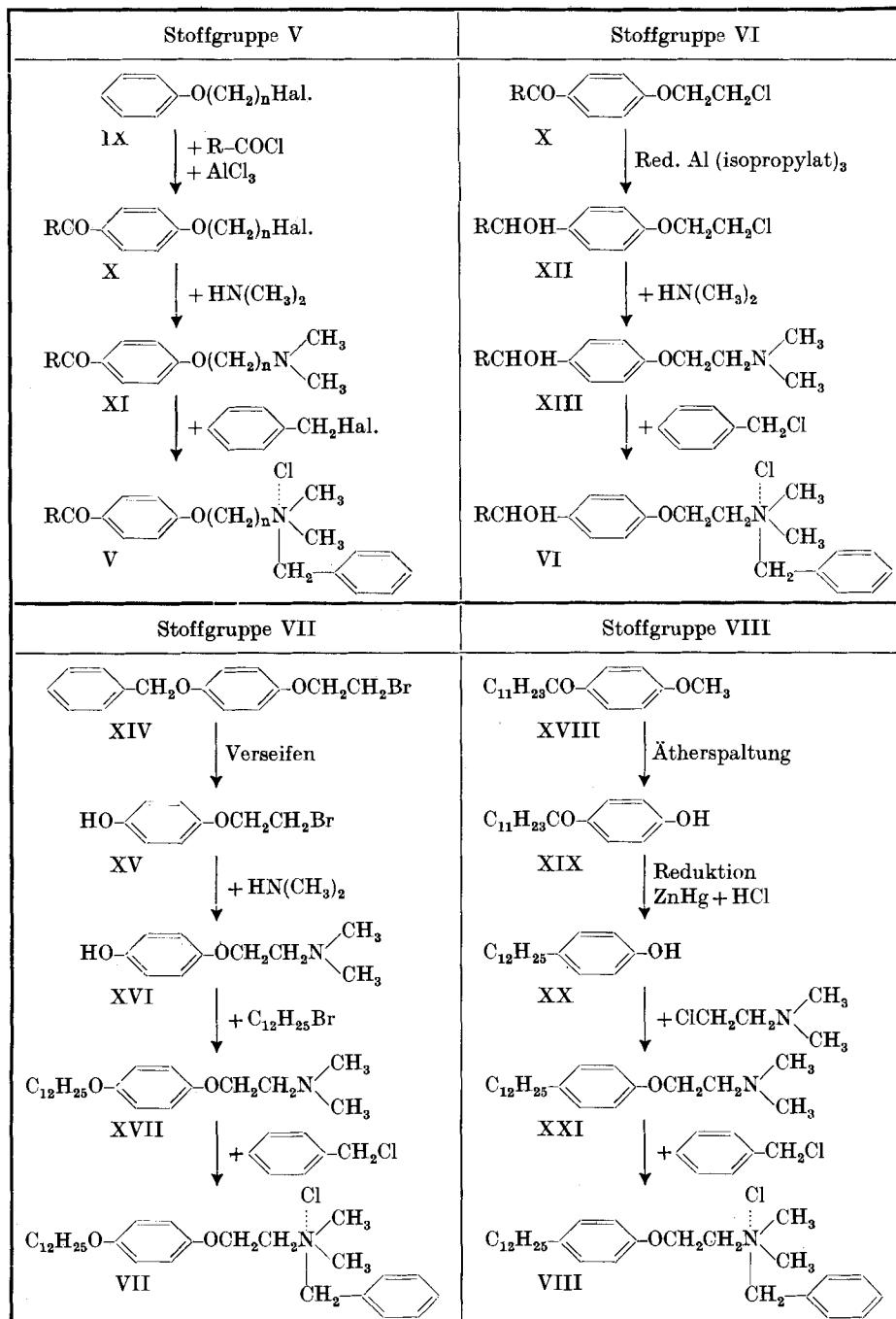
Stoffgruppe VIII

### B. Synthese der neuen quaternären Ammoniumsalze.

Die zur Herstellung der Verbindungen der Stoffgruppe V benötigten  $\omega$ -Phenoxy-alkyl-halogenide IX stellten wir nach bekannten Methoden<sup>1)</sup> her. Nach der Methode von Friedel-Crafts wurden diese Verbindungen mit langen Fettsäurechloriden in Gegenwart von Aluminiumchlorid kondensiert, wobei p-Alkylketo-phenoxy-alkyl-

<sup>1)</sup> Kirner, Am Soc. **47**, 2745 (1925); Darzens, C. r. **152**, 1319 (1911); Marvell, Org. Synth. **9**, 72 (1929); Wilson, Soc. **1945**, 48.

## Reaktions-Schema.



halogenide **X** entstanden. Die Halogenatome liessen sich hierauf unter Druck und in der Wärme durch die Dimethylaminogruppe ersetzen. Die so entstandenen tertiären Amine **XI** führten wir dann mit Benzylchlorid oder Alkylbromid in die quaternären Ammoniumsalze über. Um den Carbinol-haltigen Vertreter der Stoffgruppe VI herzustellen, reduzierten wir das entsprechende p-Alkylketo-phenoxy-alkyl-halogenid **X** nach *Meerwein-Ponndorff*<sup>1)</sup> und führten das entstandene Carbinol **XII** mit Dimethylamin in das tertiäre Amin **XIII** über. Mit Benzylchlorid liess sich daraus leicht das quaternäre Ammoniumsalz herstellen. Die Äther-haltige Verbindung der Stoffgruppe VII musste auf einem etwas anderen Wege hergestellt werden. Nach *Druey*<sup>2)</sup> stellten wir das p-Benzyloxy- $\beta$ -bromäthoxy-benzol (**XIV**) her, versieften es zum p-( $\beta$ -Bromäthoxy)-phenol (**XV**) und führten es dann mit Dimethylamin in das tertiäre Amin **XVI** über. Die Verätherung der freien Oxygruppe gelang mit einem höheren Alkylbromid im Bombenrohr. Das so entstandene p-Alkoxy-phenoxy-äthyl-dimethylamin (**XVII**) führten wir zuletzt mit Benzylbromid in das quaternäre Salz über. Da die direkten Wege zur Herstellung des Vertreters der Stoffgruppe VIII versagten, stellten wir mit Hilfe der *Friedel-Craft'schen* Methode<sup>3)</sup> aus Anisol und Laurinsäurechlorid das p-Methoxy-laurophenon (**XVIII**) dar. Dieses wurde entmethyliert und mit amalgamiertem Zink und Salzsäure nach *Clemenssen* zum p-Dodecylphenol (**XX**)<sup>4)</sup> reduziert. Die phenolische Oxygruppe dieser Verbindung ist sehr reaktionsträge und liess sich daher nur in geringer Ausbeute mit Dimethylaminoäthylchlorid veräthern. Das so erhaltene tertiäre Amin **XXI** setzten wir dann mit Benzylchlorid in das quaternäre Salz um.

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und auf dem Block bestimmt. Die Mikroanalysen wurden von Fräulein *M. Aebi* und Fräulein *Kunz* im organisch-technischen Mikrolaboratorium und von Herrn *Manser* im organisch-analytischen Mikrolaboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich, ausgeführt.

#### I. Herstellung der Verbindungen der Stoffgruppe V.

**p-( $\beta$ -Chloräthoxy)-laurophenon:** In einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler wurden 31,8 g (0,2 Mol)  $\beta$ -Phenoxy-äthylchlorid mit 32,4 g (0,24 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid in 150 cm<sup>3</sup> absolutem Schwefelkohlenstoff unter energischem Rühren gelöst. Während 2 Std. wurden nun langsam 45,6 g (0,2 Mol) Laurinsäurechlorid bei Zimmertemperatur zugetropft. Dann erhitzten wir das Gemisch 4 Std. auf 50° und destillierten hierauf den grössten Teil des Schwefelkohlenstoffes ab. Der noch warme Rückstand wurde vorsichtig auf Eis gegossen, mit 10 cm<sup>3</sup> konzentrierter Salzsäure versetzt und 15 Min. mit Wasserdampf zur vollständigen Zer-

<sup>1)</sup> *Cook et al.*, Soc. 1942, 659. — *Bersin*, Neuere Methoden der präparativen Chemie, S. 141 (1943).

<sup>2)</sup> *Druey*, Bl. [5] 2, 1737 (1935).

<sup>3)</sup> *Paranipe et al.*, J. Univ. Bombay 11, 120 (1942); Chem. Abstr. 37, 1999 (1943).

<sup>4)</sup> *Bell & Driver*, Soc. 1940, 835.

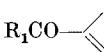
setzung der komplexen Aluminiumchlorid-Verbindung behandelt. Nach dem Erkalten nahmen wir das Produkt in Äther auf, wuschen mit 1-n. Natronlauge zur Entfernung nichtumgesetzten Laurinsäurechlorids, neutralisierten mit verd. Salzsäure und schüttelten zuletzt die Ätherlösung mit reinem Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther verdampft und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 38 g p-( $\beta$ -Chloräthoxy)-laurophenon in glänzenden Blättchen (55% d. Th.); nach viermaligem Umkristallisieren aus Alkohol Fp. 72,5°.

3,640 mg Substanz gaben 9,430 mg CO<sub>2</sub> und 2,953 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{20}H_{31}O_2Cl$  Ber. C 70,87 H 9,22% Gef. C 70,70 H 9,08%

Wir stellten noch weitere Homologe des oben beschriebenen Zwischenproduktes her. In der Tabelle 1 sind die Eigenschaften und die Resultate der Mikroanalysen dieser Verbindungen zusammengestellt.

Tabelle 1.

Eigenschaften und Resultate der Mikroanalysen der [p-Alkylketo-phenoxy-alkyl]-halogenide.

R <sub>1</sub> CO-  -O(R <sub>2</sub> )X				Mikroanalysen				Ausbeuten <sup>1)</sup> in %
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Fp.	%C Ber.	%C Gef.	%H Ber.	%H Gef.	
C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Cl	74,5°	69,54	70,05	8,76	8,87	51
C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Cl	73-74°	70,24	70,42	9,03	9,03	45
C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Cl	72,5°	70,87	70,70	9,22	9,08	55
C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Cl	77-78°	71,46	71,54	9,42	9,36	60
C <sub>13</sub> H <sub>27</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Cl	68-70°	72,00	71,69	9,61	10,55	65
C <sub>15</sub> H <sub>31</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Cl	70-71°	70,79 <sup>2)</sup>	70,67	10,28 <sup>2)</sup>	9,71	75
C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Cl	74-75°	73,81	73,12	10,35	9,93	76
C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Br	39-40°	63,46	63,93	8,37	8,34	45
C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Br	57-58°	64,22	64,12	8,58	8,57	33
C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Cl	41-42°	68,99	68,97	9,21	9,29	60

p-( $\beta$ -Dimethylaminoäthoxy)-laurophenon: 15 g (0,044 Mol) p-( $\beta$ -Chloräthoxy)-laurophenon wurden mit einem Überschuss von Dimethylamin (10 g) im Einschlusssrohr während 24 Std. auf 150° erhitzt. Um während des Zusammelzens des Rohres das Verdampfen des bei 7,4° siedenden Dimethylamins zu vermeiden, wurde dieses in einer geschlossenen Ampulle ins Rohr eingeführt. Nach Zusammelzen und völligem Erkalten des Rohres wurde die Ampulle durch rasches Kippen im Rohr zertrümmert. Nach beendeter Umsetzung zersetzen wir den Rohrinhalt mit 2-n. Natronlauge, extrahierten das Produkt mit Äther und wuschen die Ätherlösung mit Wasser neutral. Nach Trocknen und Verdampfen des Äthers erhielt man die Amine meist als wachsartige Massen von niedrigem Schmelzpunkt. Durch Destillation im Hochvakuum konnte das Produkt gereinigt werden. Kp<sub>0,01</sub> = 193-197°. Das Destillat erstarrte zu einer wachsartigen Masse, die bei 45-46° schmolz. Infolge dieses tiefen Schmelzpunktes konnte die freie Base nicht durch Kristallisation weiter gereinigt werden und eignete sich daher nicht zur Mikroanalyse. Wir stellten daher durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in eine absolut ätherische Lösung des Amins das Hydrochlorid her, das sich dann durch Umkristallisieren aus Alkohol-Äther gut reinigen liess; Fp. 173-175°.

3,720 mg Substanz gaben 9,380 mg CO<sub>2</sub> und 3,309 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{22}H_{37}O_2N, HCl$  Ber. C 68,81 H 9,98% Gef. C 68,82 H 9,95%

<sup>1)</sup> Die Ausbeuten beziehen sich auf die letzte Stufe der Synthese.

<sup>2)</sup> Dieser Analysenwert bezieht sich auf ein Produkt, das 1 Mol. Kristallalkohol enthält.

Die im weiteren hergestellten tertiären Amine des oben beschriebenen Typus haben wir in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2.

Eigenschaften und Resultate der Mikroanalysen der [p-Alkylketo-phenoxy-alkyl]-dimethylamine.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Freie Base		Hydrochlorid Fp.	Mikroanalysen der Hydrochloride				Aus- beute in % <sup>1)</sup>
		Fp.	Kp(mm)		%C Ber.	%C Gef.	%H Ber.	%H Gef.	
C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> –	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –	40–41 <sup>0</sup>	199 <sup>0</sup> (0,05)	180 <sup>0</sup>	67,48	67,22	9,63	9,58	88,5
C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> –	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –	57–58 <sup>0</sup>	185 <sup>0</sup> (0,005)	183 <sup>0</sup>	68,17	67,85	9,81	9,96	92
C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> –	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –	45–46 <sup>0</sup>	197 <sup>0</sup> (0,01)	175 <sup>0</sup>	68,81	68,82	9,98	9,95	88,5
C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> –	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –	55–56 <sup>0</sup>	204 <sup>0</sup> (0,01)	—	76,40 <sup>2)</sup>	76,08 <sup>10,87<sup>2)</sup></sup>	10,82	92,5	
C <sub>13</sub> H <sub>27</sub> –	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –	Öl	202 <sup>0</sup> (0,001)	158 <sup>0</sup>	76,55 <sup>2)</sup>	76,50 <sup>11,00<sup>2)</sup></sup>	11,40	65	
C <sub>15</sub> H <sub>31</sub> –	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –	41–42 <sup>0</sup>	210 <sup>0</sup> (0,3)	150 <sup>0</sup>	77,36 <sup>2)</sup>	77,09 <sup>11,24<sup>2)</sup></sup>	11,25	49	
C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> –	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –	42–43 <sup>0</sup>	228 <sup>0</sup> (0,3)	171 <sup>0</sup>	70,06 <sup>3)</sup>	70,70 <sup>10,77<sup>3)</sup></sup>	10,37	69	
C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> –	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –	31–32 <sup>0</sup>	206 <sup>0</sup> (0,1)	186 <sup>0</sup>	69,40	69,09	10,13	10,21	89
C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> –	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –	—	202 <sup>0</sup> (0,005)	179 <sup>0</sup>	69,95	70,07	10,27	10,37	92
C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> –	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –	31–32 <sup>0</sup>	230 <sup>0</sup> (0,1)	164 <sup>0</sup>	67,34	67,55	9,89	9,66	81

Tabelle 3.

Eigenschaften und Resultate der Mikroanalysen der quaternären [p-Alkylketo-phenoxy-alkyl]-dimethyl-N-chlorbenzylate.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp.	Mikroanalysen						Aus- beute in % <sup>1)</sup>
			%C Ber.	%C Gef.	%H Ber.	%H Gef.	%N Ber.	%N Gef.	
C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> –	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –	104–106 <sup>0</sup>	72,70	72,90	9,04	9,12	3,14	3,24	80
C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> –	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –	105–106 <sup>0</sup>	73,09	72,71	9,22	9,04	3,04	3,12	86
C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> –	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –	109–110 <sup>0</sup>	73,46	73,25	9,35	9,45	2,95	2,89	85
C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> –	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –	110–111 <sup>0</sup>	73,81	74,13	9,50	9,54	2,87	3,00	89
C <sub>13</sub> H <sub>27</sub> –	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –	68–71 <sup>0</sup>	74,14	74,60	9,63	10,21	—	—	49
C <sub>15</sub> H <sub>31</sub> –	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –	70–73 <sup>0</sup>	74,75	74,58	9,88	9,84	—	—	68
C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> –	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –	85–87 <sup>0</sup>	72,94 <sup>4)</sup>	73,19	10,14 <sup>4)</sup>	9,62	—	—	88
C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> –	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –	57–59 <sup>0</sup>	73,81	73,19	9,50	9,74	2,87	2,76	87
C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> –	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –	107–109 <sup>0</sup>	74,14	74,19	9,64	9,65	2,79	2,74	71
C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> –	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –	102–104 <sup>0</sup>	71,85	71,73	9,34	9,48	2,70	2,89	84

<sup>1)</sup> Die Ausbeuten beziehen sich auf die letzte Stufe der Synthese.

<sup>2)</sup> Diese Zahlen beziehen sich auf die freien Basen.

<sup>3)</sup> Diese Zahlen beziehen sich auf das Hydrochlorid mit 1 Mol. Kristallalkohol.

<sup>4)</sup> Diese Zahlen beziehen sich auf ein Produkt mit 1 Mol Kristallwasser.

*p*-( $\beta$ -Dimethylaminoäthoxy)-laurophenon-N-chlorbenzylat: 6,9 g (0,02 Mol) des oben beschriebenen tertiären Amins erhielten wir mit 2,5 g (0,02 Mol) frisch destilliertem Benzylchlorid und 2 cm<sup>3</sup> absolutem Essigester 30 Std. auf 85—90°. Nach dem Erkalten des fest gewordenen Reaktionsproduktes wurde es in wenig absolutem Essigester heiss gelöst, siedend heiss filtriert und in der Wärme bis zur beginnenden Trübung mit absolutem Äther versetzt. Das quaternäre Ammoniumsalz kristallisierte als feines Pulver von schwacher Hygroskopizität aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester-Äther schmolz das Produkt bei 109—110°. Es ist in Wasser, Alkohol und Essigester leicht löslich.

15,92 mg Substanz gaben 42,73 mg CO<sub>2</sub> und 13,44 mg H<sub>2</sub>O

22,12 mg Substanz gaben 0,58 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 733 mm)

C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>NCl Ber. C 73,46 H 9,35 N 2,95%

Gef. „ 73,25 „ 9,45 „ 2,89%

Alle weiteren Vertreter der Stoffgruppe VII wurden ähnlich hergestellt. In Tabelle 3 sind die Eigenschaften und die Mikroanalysen dieser Verbindungen zusammengestellt.

## II. Herstellung des Vertreters der Stoffgruppe VI.

*p*-( $\beta$ -Chloräthoxy)-phenyl-undecyl-carbinol: In einem Rundkolben mit wirksamem Rückflusskühler wurden 25 g Aluminiumspäne, 2 g Sublimat und 500 cm<sup>3</sup> absoluter Isopropylalkohol auf dem Dampfbad erwärmt. Nach 15 Min. entstand ein grauer Niederschlag und es erfolgte eine heftige Reaktion, wobei der Kolben mit Eis gekühlt werden musste. Das Gemisch kochten wir hierauf während 8 Std. und destillierten den überschüssigen Isopropylalkohol ab. Das zurückbleibende Aluminiumisopropylat wurde im Hochvakuum bei 140—145° destilliert. 20 g (0,052 Mol) *p*-( $\beta$ -Chloräthoxy)-laurophenon, gelöst in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Isopropylalkohol wurden mit 10 g (0,012 Mol) frisch hergestelltem Aluminiumisopropylat nach *Meerwein-Ponndorf*<sup>1)</sup> reduziert, wobei man das Reaktionsgemisch 30 Std. auf 130° erhielt und dafür sorgte, dass das entstehende Aceton wegdestillieren konnte. Nach Beendigung der Reduktion dampften wir den überschüssigen Isopropylalkohol im Vakuum ab, versetzten den Rückstand mit verd. Salzsäure und extrahierten mit Äther. Die Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Hochvakuumdestillation des weissen, wachsartigen Carbinols lieferte 16,7 g reines Produkt (Ausbeute 84%). K<sub>P0,01</sub> 170—176°, Fp. 49,5—52°; in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln gut löslich.

14,94 mg Substanz gaben 38,66 mg CO<sub>2</sub> und 12,85 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>Cl Ber. C 70,46 H 9,76% Gef. C 70,62 H 9,63%

*p*-( $\beta$ -Dimethylaminoäthoxy)-phenyl-undecyl-carbinol: Aus 10 g (0,03 Mol) *p*-( $\beta$ -Chloräthoxy)-phenyl-undecyl-carbinol und 10 g (0,22 Mol) Dimethylamin erhielten wir nach Umsetzung im Einschlusrohr und nach analoger Aufarbeitung wie beim Keton-Analogen eine weisse, wachsartige Masse, die durch Hochvakuumdestillation gereinigt wurde. K<sub>P0,01</sub> 158—164°, Fp. 32,5—33,5°.

3,931 mg Substanz gaben 10,925 mg CO<sub>2</sub> und 3,943 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 75,59 H 11,25% Gef. C 75,84 H 11,22%

*Hydrochlorid*. Nach der bereits beschriebenen Methode erhielten wir das Salz als amorphes Gel, das nach Umkristallisation aus Alkohol-Äther bei 195° schmolz.

*p*-( $\beta$ -Dimethylaminoäthoxy)-phenyl-undecyl-carbinol-N-chlorbenzylat: Die Quaternisierung erfolgte nach der bei der Stoffgruppe V beschriebenen Methode. Wir erhielten aus 3,5 g (0,01 Mol) *p*-( $\beta$ -Dimethylaminoäthoxy)-phenyl-undecyl-carbinol, 1,3 g (0,01 Mol) Benzylchlorid und 2 cm<sup>3</sup> absolutem Essigester 3,6 g quaternäres Salz (Ausbeute 75%) als zähes, hellgelbes Produkt. Zur Reinigung fällten wir letzteres aus Essigesterlösung durch Zusatz von absolutem Äther um. Es ist in Wasser, Alkohol und Essigester sehr gut löslich.

17,39 mg Substanz gaben 46,69 mg CO<sub>2</sub> und 15,46 mg H<sub>2</sub>O

38,30 mg Substanz gaben 0,99 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 721 mm)

C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>NCl Ber. C 73,15 H 9,74 N 2,94%

Gef. „ 73,27 „ 9,94 „ 2,82%

<sup>1)</sup> Siehe *Rappai*, Diss. ETH., Seite 76 (1946).

## III. Herstellung des Vertreters der Stoffgruppe VII.

p-( $\beta$ -Dimethylaminoäthoxy)-phenyl-dodecyl-äther: 5 g (0,028 Mol) des nach *Druey*<sup>1)</sup> hergestellten p-( $\beta$ -Dimethylaminoäthoxy)-phenols wurden mit 7,6 g (0,028 Mol) Dodecylbromid und 15 cm<sup>3</sup> Alkohol vermischt und mit einer Lösung von 1,55 g (0,029 Mol) Ätzkali in 10 cm<sup>3</sup> Alkohol versetzt. Im Einschlussrohr erhitzten wir das Gemisch während 17 Std. auf 190° und destillierten nach dem Erkalten den Alkohol ab. Der Rückstand wurde mit n. Natronlauge versetzt und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wuschen wir mit Wasser, trockneten sie mit Natriumsulfat und dampften ein. Der Rückstand wurde durch Hochvakuumdestillation gereinigt. K<sub>p</sub><sub>0,01</sub> 170—178°. Ausbeute 4,2 g (44%). Nach einer weiteren Destillation wurde eine wachsartige Masse vom K<sub>p</sub><sub>0,01</sub> 170—174° erhalten, die bei 42—43° schmolz.

15,51 mg Substanz gaben 43,03 mg CO<sub>2</sub> und 15,49 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{22}H_{39}O_2N$  Ber. C 75,59 H 11,25% Gef. C 75,70 H 11,18%

p-( $\beta$ -Dimethylaminoäthoxy)-phenyl-dodecyläther-N-chlorbenzylat: Aus 3,1 g (0,009 Mol) p-( $\beta$ -Dimethylaminoäthoxy)-phenyl-dodecyläther, 1,1 g (0,009 Mol) Benzylchlorid und 3 cm<sup>3</sup> absolutem Essigester erhielten wir nach der bereits beschriebenen Methode 2,7 g quaternäres Salz als weisses, schwach hygroskopisches Pulver, Fp. 114 bis 116° (Ausbeute 65%). Die Substanz war in Wasser erst bei 40° klar löslich und fiel nach 1—2 Std. Stehen in feinen, weissen Schuppen wieder aus. Da aber die Analyse gut stimmte, konnte es sich nur um das gesuchte quaternäre Ammoniumsalz handeln. Auch die Resultate der bakteriologischen Prüfung bestätigten dies.

19,96 mg Substanz gaben 53,36 mg CO<sub>2</sub> und 17,04 mg H<sub>2</sub>O  
 14,58 mg Substanz gaben 0,38 mg N<sub>2</sub> (25°, 724 mm)  
 $C_{29}H_{46}O_2NCl$  Ber. C 73,15 H 9,74 N 2,94%  
 Gef. „ 72,96 „ 9,55 „ 2,84%

## IV. Herstellung des Vertreters der Stoffgruppe VIII.

p-( $\beta$ -Dimethylaminoäthoxy)-dodecyl-benzol: 14 g (0,05 Mol) des nach *Paranipe*<sup>2)</sup> und *Bell*<sup>3)</sup> erhaltenen p-Dodecyl-phenols wurden mit 6,5 g (0,06 Mol) Dimethylaminoäthylchlorid und 7,5 g (0,05 Mol) Pottasche in 25 cm<sup>3</sup> Benzol vermischt und im Bombenrohr während 24 Std. auf 160° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Produkt in Äther aufgenommen und das tertiäre Amin mit 1-n. Salzsäure ausgezogen. Die salzaure Lösung machten wir mit Natronlauge stark alkalisch und extrahierten sie mit Äther. Die Ätherlösung wurde neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Wir erhielten 1 g des gesuchten Produktes, das im Hochvakuum destilliert wurde. K<sub>p</sub><sub>0,01</sub> 140—145°; Fp. 41—42°.

Das *Hydrochlorid* schied sich als amorphes, weisses Pulver aus einem Gemisch von Äther und Alkohol ab. Fp. 194°.

16,08 mg Substanz gaben 42,00 mg CO<sub>2</sub> und 15,66 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{22}H_{39}ON, HCl$  Ber. C 71,14 H 10,90% Gef. C 71,28 H 10,95%  
 p-( $\beta$ -Dimethylaminoäthoxy)-dodecyl-benzol-N-chlorbenzylat: Aus 1 g (0,003 Mol) p-( $\beta$ -Dimethylaminoäthoxy)-dodecyl-benzol, 0,38 g (0,003 Mol) Benzylchlorid und 1 cm<sup>3</sup> absolutem Essigester erhielten wir nach der bereits beschriebenen Methode 0,95 g quaternäres Ammoniumsalz, das in weissen Nadelchen aus einem Gemisch von Äther und Essigester kristallisierte. Fp. 120°; in Wasser, Alkohol und Essigester leicht löslich.

16,91 mg Substanz gaben 46,75 mg CO<sub>2</sub> und 15,37 mg H<sub>2</sub>O  
 13,05 mg Substanz gaben 0,36 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 719 mm)  
 $C_{29}H_{46}ONCl$  Ber. C 75,69 H 10,08 N 3,05%  
 Gef. „ 75,61 „ 10,17 „ 3,01%

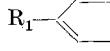
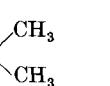
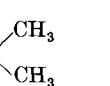
<sup>1)</sup> *Druey*, Bl. [5] 2, 1737 (1935).

<sup>2)</sup> *Paranipe* et al., J. Univ. Bombay 11, 120 (1942); Chem. Abstr. 37, 1999 (1943).

<sup>3)</sup> *Bell & Driver*, Soc. 1940, 835.

Tabelle 4.

Bakterizide Wirkung der hergestellten quaternären Ammoniumsalze,  
ausgedrückt durch den Phenolkoeffizienten.

Art der Verbindungen	Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X	Phenolkoeffizient	
						Staphyl. aur.	Escherichia coli
Vergleichspräparate		Phenol Zephirol Bradosol				1 303,4 327,6	1 293,3 308,3
Veränderung der Länge des Alkyl-keto-Restes (Stoffgruppe V)	1 2 3 4 5 6 7	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> CO- C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> CO- C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> CO- C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> CO- C <sub>13</sub> H <sub>27</sub> CO- C <sub>15</sub> H <sub>31</sub> CO- C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> CO-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - " " " " " "	 -CH <sub>2</sub> -	Cl	293,1 301,7 336,2 250,0 210,0 200,0 150,0	191,7 233,3 300,0 175,0 125,0 100,0 100,0
Variierung der Substituenten am quaternären Stickstoffatom u. Veränderung der Länge des Alkyl-keto-Restes (Stoffgruppe V) <sup>1)</sup>	8 9 10 11 12 13 14	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> CO- C <sub>13</sub> H <sub>27</sub> CO- C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> CO- C <sub>13</sub> H <sub>27</sub> CO- C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> CO- C <sub>13</sub> H <sub>27</sub> CO- C <sub>13</sub> H <sub>27</sub> CO-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - " " " " " "	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> - n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - CH <sub>3</sub> -	Br	323 323 269 346 233 323 233	235 295 235 265 235 188 235
Ersatz der Alkylenbrücke R <sub>2</sub> durch längere Reste (Stoffgruppe V)	3 15 16 17	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> CO- C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> CO- C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> CO- C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> CO-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	 -CH <sub>2</sub> -	Cl	336,2 206,9 172,4 206,9	300,0 208,3 208,3 200,0
Ersatz und Eliminierung d. Ketogruppe (Stoffgruppen VI, VII u. VIII)	3 18 19 20	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> CO- C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> CHOH- C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> CH <sub>2</sub> -O- C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - " " "	 -CH <sub>2</sub> -	Cl	336,2 293,1 293,1 —	300,0 266,7 216,7 73,3

<sup>1)</sup> Die Verbindungen 8—14 konnten nach der Quaternisierung nicht kristallin erhalten werden, sondern blieben trotz grösster Bemühungen harzartige Massen. Diese konnten daher nicht analysiert werden. Da aber die tertiären Amine, aus denen diese quaternären Salze hergestellt worden waren, stimmende Analysen ergaben, haben wir sie dennoch bakteriologisch untersucht.

### C. Ergebnis der bakteriologischen Untersuchungen.

Die von uns hergestellten Verbindungen wurden auf ihre bakterientötende Wirksamkeit gegenüber *Staphylococcus aureus* pyogenes und *Bacterium Escherichia coli* commune nach der *F.D.A.-Methode*<sup>1)</sup> geprüft. Die Wirkungskonzentrationen wurden mit denjenigen von Phenol und von zwei Handelsprodukten verglichen. Da trotz Einhaltung der gleichen Bedingungen bei Wiederholung der Bestimmungen nicht die gleichen Werte erhalten werden konnten, wurde gleichzeitig mit jedem Test die bakterizide Wirkung von Phenol gegenüber den beiden Bakterienarten untersucht. Die Grenzkonzentration der Wirkung von Phenol setzten wir gleich 1 und bezogen alle übrigen Wirkungskonzentrationen auf diesen Grundwert. Die so erhaltenen relativen Wirkungswerte werden als „Phenolkoeffizienten“ bezeichnet. Die Grenzkonzentrationen der Wirkung von Phenol gegenüber *Staphylococcus aureus* pyogenes variierten bei verschiedenen Bestimmungen zwischen 1:72,5 und 1:100, während sie gegenüber *Bacterium Escherichia coli* commune zwischen 1:75 bis zu 1:100 schwankten. Die Phenolkoeffizienten blieben dagegen bei verschiedenen Bestimmungen ziemlich konstant. Die von uns gefundenen bakteriziden Wirkungen der hergestellten Verbindungen sind, ausgedrückt durch die Phenolkoeffizienten, in der Tabelle 4 zusammengestellt.

Wie Tabelle 4 zeigt, steigt die bakterizide Wirkung in der Reihe der p-Alkylketo-phenoxy-alkylen-dimethyl-benzylammonium-chloride (Stoffgruppe V) mit der Verlängerung der Alkylkette bis zu einem Optimum bei der Lauroyl-Verbindung an, fällt dann aber bei weiterer Verlängerung wieder allmählich ab. Der Ersatz der Benzylgruppe durch verschiedene Alkyl-Radikale bei gleichzeitigem Austausch von Chlor durch Brom scheint in dieser Stoffgruppe keinen Einfluss auf die Wirksamkeit zu haben. Wird dagegen die Äthylenebrücke zwischen dem Stickstoffatom und dem Äther-Sauerstoff verlängert, dann fällt die Wirkung stark ab. Beim Ersatz der Keto-Funktion durch eine Carbinol- oder Äther-Gruppe (Stoffgruppen VI und VII) wird die Wirkung nur schwach vermindert, während die vollständige Eliminierung der Ketogruppe die Wirkung fast zum Verschwinden bringt (Stoffgruppe VIII).

### Zusammenfassung.

Es wurden einige neue quaternäre Ammoniumsalze aus der Reihe der p-substituierten [Phenoxy-alkyl]-dimethyl-aralkyl-ammonium-salze hergestellt und auf ihre bakterizide Wirkung gegen *Staphylococceen* und *Coli*-Bakterien untersucht. Hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung konnten einige Feststellungen gemacht werden, die sich zum Teil mit den Beobachtungen decken, die von verschiedenen Autoren in andern Stoffklassen gemacht werden konnten.

Pharmazeutisches Institut der Eidg. Techn. Hochschule,  
Zürich, und Wissenschaftliche Forschungsabteilung  
der *Dr. A. Wander AG.*, Bern.

<sup>1)</sup> Methode der "Food and Drug Administration", US.-Department of Agriculture, Circular No. 198 (Dez. 1931); vgl. *McColluch*, Disinfection and Sterilization, 186 (1945).