

Schrifttum.

- (1) K. Schulze und A. Melle, Dtsch. Apoth.-Ztg. **56**, 326 (1941).
- (2) A. Mayrhofer, Mikrochemie der Arzneimittel und Gifte, I. und II. Teil. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien, 1923 und 1928.
- (3) L. Kofler, Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Substanzen. Beihefte zur Zeitschrift des V. D. Ch., 1942, Nr. 46.
- (4) L. Kofler, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **278**, 350 (1940).
- (5) L. und A. Kofler, Angew. Chemie **53**, 434 (1940).
- (6) L. Kofler und M. Brandstätter, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **75**, 496 (1942).
- (7) R. Fischer und A. Kofler, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **270**, 207 (1932). A. Kofler, ebenda **281**, 8 (1943). E. Lindpainter, Mikrochemie **27**, 21 (1939).
- (8) A. Kofler und R. Fischer, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **273**, 483 (1935).
- (9) A. Regenbogen und N. Schoorl, Pharmac. Weekblad **61**, 34—36, ref. Chem. Ztrbl. **1924**, I, 1385.
- (10) A. Kofler, Z. physik. Chem., Abt. A, **187**, 363 (1941).
- (11) A. Kofler, Mikrochemie **15**, 319 (1934).

1030. K. W. Rosenmund und Hans Vogt¹⁾:**Darstellung und bakterizide Wirkung von Salzen
von Phenolphosphorsäureestern.**(Unter teilweiser Mitarbeit von Otto Siewers²⁾.)

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel.)

Eingegangen am 27. April 1943.

Gegenüber der Zahl bekannter, bakteriologisch sehr wirksamer Phenole erscheint die Zahl der praktisch als Desinfektionsmittel zur Verwendung kommenden Phenole recht gering. Es handelt sich in der Hauptsache um halogenierte bzw. alkylierte Phenole, wie sie in bekannten Präparaten wie Lysol (Kreosolseifenlösung), Sagrotan (p-Chlor-m-Kresol und p-Chlor-Xylenol in Fettseifen), Bactol (Chlor-Kresolseife), Bacillol (Kresolseifenlösung) usw. enthalten sind. Nimmt man — mangels besserer Vergleichsmöglichkeiten — den Phenolkoeffizienten (P. K.) als Vergleich für die Wirksamkeit, so ergibt sich, daß die verwendeten Phenole im Verhältnis zu anderen — alkylierten und halogenierten — Phenolen ziemlich schlecht abschneiden. So wurde z. B. für Kresol ein P. K. von 2.2 gefunden³⁾, entsprechende Werte sind für Chlor-m-Kresol 7.7 und für Chlor-1,3,5-Xylenol 15.4⁴⁾. Während dem Thymol der Phenolkoeffizient 7.7 zukommt, wird für Chlorthymol 76.9 angegeben⁴⁾. Bei Einführung eines Alkylrestes, z. B. des Butylrestes, in das Molekül des Phenols, steigt der P. K. beträchtlich an⁵⁾, wird überdies Halogen eingeführt,

¹⁾ Dissertation Kiel 1939.²⁾ Dissertation Kiel 1935.³⁾ Hailer, Dtsch. med. Wschr. **1921**, 1384.⁴⁾ Lockemann u. Ulrich, Z. Hyg. Infekt.-Krankh. **113**, 475 bis 481 (1932).⁵⁾ Chem. Ztrbl. **1929**, I, 2544.

so liegt der entsprechende Wert für 2-Chlor-4n-Butyl-Phenol bei 115, für 2-Chlor-4n-Heptyl-Phenol sogar bei 666⁶⁾. Trotzdem — wie aus diesen Beispielen zu ersehen — die Wirksamkeit derartiger Verbindungen gegen bestimmte Bakterien größer ist, als die der eingangs genannten Präparate, werden sie doch verhältnismäßig wenig gebraucht. Dafür sind mehrere Gründe vorhanden. Erstens werden mit Zunahme der Molekülgröße die Verbindungen erheblich schwerer löslich, und sie sind auch mit Hilfe der bekannten Lösungsvermittler für Phenole, wie Seifen, Fettalkoholsulfonate usw., die bei Kresolen, chlorierten Kresolen u. ä. gute Dienste leisten, nicht genügend in Lösung zu bringen. Zweitens werden aber die Verwendungsmöglichkeiten solcher Verbindungen dadurch eingeschränkt, daß sie nicht nur empfindliche Haut leicht reizen und z. T. Giftwirkung aufweisen, sondern häufig auch einen unangenehmen, aufdringlichen Geruch besitzen.

Es lag der Versuch nahe, Phenole durch leichte Eingriffe in das Molekül in ihrem unerwünschten Verhalten zu verändern, ohne daß dabei das Prinzipielle ihrer wertvollen Eigenschaften verloren geht. Versuche, die früher in dieser Richtung angestellt wurden, hatten wenig Erfolg. Zwar konnte durch Sulfurierung der Phenole bessere Wasserlöslichkeit erreicht werden, die Verbindungen verloren auch ihren unangenehmen Geruch und ihre Giftigkeit, büßten jedoch auch ihre desinfizierende Wirkung dabei ein. Als ebenfalls unwirksam erwiesen sich Phenolschwefelsäureester. Der Grund hierfür läßt sich leicht erkennen. Phenolschwefelsäureester sind von der physiologischen Chemie her bekannt als Verbindungen, die aus dem menschlichen Organismus infolge ihrer überragenden Wasserlöslichkeit besonders leicht ausgeschieden werden. Aus dem gleichen Grunde werden sie wahrscheinlich vom Organismus der Mikroben nicht aufgenommen, denn für die bakterizide Wirkung gewisser Desinfektionsmittel ist nicht nur Wasserlöslichkeit, sondern auch eine bestimmte Lipoidlöslichkeit wesentliche Voraussetzung, was zum mindesten für die Phenole gilt; Phenolsulfosäuren und saure Phenolschwefelsäureester sind jedoch nicht lipoidlöslich. — Der Weg, auf dem ein Desinfektionsmittel an den Ort seiner Wirkung gelangt, ist ähnlich dem, der für die Wirkungsweise der Narkotika wahrscheinlich gemacht worden ist. Man kann annehmen, daß es, in Wasser gelöst, bis zur Grenzfläche der Zelle gelangt und sich in der Grenzfläche so konzentriert, wie es nach dem Gibbs-Thomson'schen Theorem an der an die Luft angrenzenden Oberfläche der Lösung geschieht, und daß von da aus die weitere Einwirkung auf die Zellen erfolgt, wobei auch lipoide Zellanteile mitbetroffen werden können⁷⁾. Es sollten deshalb als gut lösliche Desinfektionsmittel auf Phenolbasis nur solche Verbindungen Wirksamkeit zeigen, bei denen die Lipoidlöslichkeit nicht völlig zugunsten der Wasserlöslichkeit unterdrückt wird. Nach dieser Richtung wurden nun die Phosphorsäureester der Phenole, von denen einige bereits aus Arbeiten früherer Forscher bekannt waren⁸⁾, untersucht. Zu den Verbindungen, die bereits hergestellt waren und für diese Arbeit ein gewisses Interesse besitzen, gehören die sauren Mono- und Diester von Phenol⁹⁾, p-Kresol⁹⁾, m-Kresol¹⁰⁾, Guajacol¹⁰⁾, Thymol¹¹⁾, Carvacrol¹²⁾, α - und β -Naphthol¹³⁾ sowie 8-Oxychinolin¹⁰⁾. Darüber hinaus ist

⁶⁾ Ebenda 1934, I, 1642.

⁷⁾ Höber, *Physiol. Chem. d. Zelle u. d. Gewebe*, S. 581.

⁸⁾ *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 8, 1521.

⁹⁾ Liebigs *Ann. Chem.* 224, 169 (1884).

¹⁰⁾ Rosenmund u. Vöhringer, *Dissertation*, Kiel 1933.

¹¹⁾ Discalzo, *Gazz. chim. ital.* 15, 279.

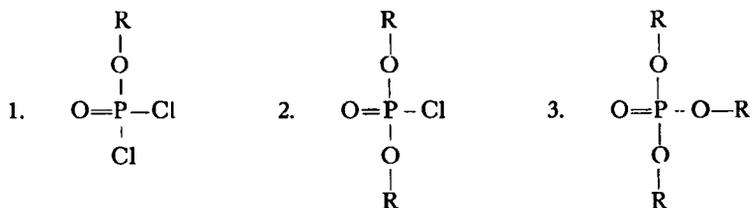
¹²⁾ *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 19, 3310 (1886).

¹³⁾ Ebenda 27, 2564 (1894).

bereits eine ganze Anzahl anderer saurer Phosphorsäureester hergestellt worden, auf deren Aufzählung im einzelnen aber hier verzichtet werden kann. Vom technischen Standpunkt sind zahlreiche einfache und gemischte Triarylphosphate von Wichtigkeit, es seien nur die Ester von Phenol¹⁴⁾, o-, m- und p-Kresol^{15, 16, 17, 18)} sowie gemischte Ester etwa vom Typ des o-Kresoldi-o-Chlorphenylphosphats¹⁹⁾ erwähnt. Triester scheiden jedoch wegen ihrer geringen Wasserlöslichkeit für die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit aus, weil sie praktisch für Desinfektionszwecke nicht oder nur sehr schwierig anzuwenden sind. Außerdem wirken sie als Nervengifte, die — wie pharmakologische Untersuchungen ergaben — heftige Vergiftungserscheinungen hervorrufen können^{19, 20)}.

Bei der Veresterung der Phosphorsäure mit Phenolen können drei Reihen von Verbindungen erhalten werden, nämlich Mono-, Di- und Triphenolphosphorsäureester, von denen nur die Mono- und Diester lösliche Salze bilden. Die Untersuchungen ergaben, daß die Alkalisalze von Monophenolphosphorsäureestern auch sehr wirksamer Phenole, wie z. B. Chlorkresol, völlig ungenügende desinfizierende Wirkung besitzen. Das Verhalten dieser Salze entspricht ihrer Löslichkeit: sie sind nur wasser-, nicht aber lipidlöslich. Bei den sekundären Estern steigt die Lipoidlöslichkeit der Salze an, je nachdem in das Phenolmolekül mehr oder weniger lipophile Gruppen (Alkyl-, Halogen- und andere Substituenten) eingebaut werden; parallel damit geht auch die bakterizide Wirkung.

Zur Darstellung der sauren Phosphorsäureester wurden Phenole mit Phosphoroxychlorid und Magnesiumspänen als Katalysator kondensiert²¹⁾. Die Ausgangsstoffe wurden in einem Kolben mit Rückflußkühler und Chlorcalciumrohr allmählich auf 120 bis 140° erwärmt, bis die Chlorwasserstoffentwicklung beendet war. Je nach den angewendeten Mengenverhältnissen entstanden Monophenolphosphorsäuredichlorid, Diphenolphosphorsäuremonochlorid und Triphenolphosphorsäureester bzw. Gemische von ihnen in wechselnden Verhältnissen.



Zur Reindarstellung der Monoester wurde von einem größeren Überschuß an Phosphoroxychlorid ausgegangen, weil dadurch die Ausbeute an Monoester erheblich gesteigert wird. Bei der Darstellung der Diester läßt sich die gleichzeitige Entstehung von Mono- und Triestern nicht vermeiden. Um besonders den unerwünschten Triester neben dem herzustellenden Diester auszuschalten, wurde für die Kondensation der Ausgangsstoffe das Ver-

¹⁴⁾ Chem. Ztrbl. 1931, II, 983.

¹⁵⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 16, 1767 (1883).

¹⁶⁾ Liebigs Ann. Chem. 224, 173 (1884).

¹⁷⁾ Chem. Ztrbl. 1934, I, 1837.

¹⁸⁾ Ebenda 1938, II, 1311.

¹⁹⁾ Ebenda 1933, II, 1212.

²⁰⁾ Ebenda 1935, I, 266.

²¹⁾ R. D. P. 367 954.

hältnis 2 Mol Phenol und 1.25 Mol Phosphoroxchlorid gewählt. Die Trennung des Estergemisches geschah bei den im Versuchsteil unter 1 bis 17 genannten Chloriden durch Destillation, z. T. im Hochvakuum.

Diese Chloride sind mit Wasser zu verseifen, wobei aus Dichloriden unter lebhafter Chlorwasserstoffabspaltung, aus Monochloriden unter wesentlich schwächerer Reaktion die entsprechenden Säuren gebildet werden (s. Versuchsteil 18 bis 33).

Durch Absättigen der Monophenolphosphorsäuren mit Kalilauge können die neutralen Salze dieser Ester gewonnen werden. Die für die Prüfung der Desinfektionswirkung im Bakterienversuch vor allem wichtigen Alkalisalze der Diphenolphosphorsäuren werden in folgender Weise hergestellt. Die Chloride der Diphenolphosphorsäureester werden etwa eine Stunde lang mit der 3- bis 5fachen Menge Wasser auf dem siedenden Wasserbad verseift, wobei das Wasser einigemal gewechselt wird. Dann wird mit Alkalikarbonatlösung bis zur neutralen bzw. eben schwach alkalischen Reaktion versetzt, wobei bei Gegenwart von reichlich Wasser unter Salzbildung klare Auflösung eintritt. Bleibt die Lösung getrübt, so ist dies auf vorhandenen Triester zurückzuführen, der durch Ausäthern entfernt werden muß. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß auch die Alkalisalze vieler Diester in Äther löslich sind, so daß ein nochmaliges Durchschütteln der Ätherlösung mit reinem Wasser zwecks Entfernung mitgelösten Diesters empfehlenswert ist, wenn man Verluste an diesem vermeiden will. Die vereinigten, klaren, wässrigen Lösungen werden dann mit konzentrierter Kaliumkarbonatlösung übersättigt, wobei das Alkalisalz der betreffenden Diphenolphosphorsäure ausfällt. Diese Salze lassen sich unter dem Zwang des konzentrierten Alkalikarbonates in Äther drängen; nach dem Entfernen des Lösungsmittels und nach dem Umkristallisieren sind sie in reiner Form zu erhalten. Folgende Salze von Diphenolphosphorsäureestern wurden dargestellt:

1. di-p-chlorphenolphosphorsaures Kalium,
2. di-p-chlor-m-kresolphosphorsaures Kalium,
3. di-p-butyl-o-kresolphosphorsaures Kalium,
4. di-p-isoamyl-o-kresolphosphorsaures Kalium,
5. di-p-hexyl-o-kresolphosphorsaures Kalium,
6. di-p-chlorthymolphosphorsaures Kalium,
7. di-p-butylthymolphosphorsaures Kalium,
8. di-p-chlorcarvacrolphosphorsaures Kalium.

Die im Verlaufe dieser Arbeit ebenfalls dargestellten, den bereits genannten Alkylphenolen entsprechenden sekundären Phosphorsäureester von Phenolketonen, z. B. $(\text{CH}_3)(\text{OH})\cdot\text{C}_6\text{H}_3\cdot(\text{CO}\cdot\text{C}_3\text{H}_7)$ bedingten eine andere Herstellungsweise. Während die Monoesterdichloride sich aus dem Kondensationsgemisch Phenolketon-Phosphoroxchlorid durch Destillation abtrennen lassen, ist dies bei den Diestermonochloriden nicht mehr der Fall. Es wurde deshalb das Kondensationsprodukt — nach Entfernen von überschüssigem Phosphoroxchlorid — mit Wasser auf dem Wasserbad zersetzt und unter vorsichtigem Abdekantieren das Wasser mehrmals erneuert. Nach Beendigung der Reaktion wurde mit 5%iger K_2CO_3 -Lösung neutralisiert, mit Wasser verdünnt, filtriert und zur Entfernung von Verunreinigungen ausgeäthert. Durch Übersättigen der Lösung mit konz. K_2CO_3 -Lösung gelingt es, den Diester auszudrängen und mit einem organischen Lösungsmittel (Äther, Äther-Essigester) aufzunehmen. Nach Entfernen des Lösungsmittels kann das zurückbleibende Kaliumsalz durch Umkristallisieren gereinigt werden. Es wurden in dieser Weise hergestellt:

1. di-p-butyro-o-kresolphosphorsaures Kalium,
2. di-p-butyro-thymolphosphorsaures Kalium.

Auf die Darstellung und Isolierung weiterer Phenolketonphosphorsäureester wurde verzichtet, da die genannten sich im bakteriologischen Versuch — wie schon aus der geringen Lipoidlöslichkeit geschlossen werden konnte — als wenig wirksam erwiesen und daher für diese Arbeit kein besonderes Interesse vorlag.

Zur Prüfung auf ihre Desinfektionskraft wurden die nachfolgenden Verbindungen bakteriologisch untersucht:

1. mono-p-chlorphenolphosphorsaures Kalium,
2. mono-p-butyro-o-kresolphosphorsaures Kalium,
3. mono-p-butyl-o-kresolphosphorsaures Kalium,
4. mono-p-isoamyl-o-kresolphosphorsaures Kalium,
5. mono-p-hexyl-o-kresolphosphorsaures Kalium,
6. mono-p-chlorthymolphosphorsaures Kalium,
7. mono-p-chlorcarvacrolphosphorsaures Kalium,
8. di-p-chlorphenolphosphorsaures Kalium,
9. di-p-chlor-m-kresolphosphorsaures Kalium,
10. di-p-butyro-o-kresolphosphorsaures Kalium,
11. di-p-butyl-o-kresolphosphorsaures Kalium,
12. di-p-isoamyl-o-kresolphosphorsaures Kalium,
13. di-p-hexyl-o-kresolphosphorsaures Kalium,
14. di-p-butyrothymolphosphorsaures Kalium,
15. di-p-butylthymolphosphorsaures Kalium,
16. di-p-chlorthymolphosphorsaures Kalium,
17. di-p-chlorcarvacrolphosphorsaures Kalium.

Von diesen zeigten die Verbindungen 1, 2, 6 und 7 gegen Staphylokokken und Kolibakterien in den untersuchten Konzentrationen überhaupt keine, 5, 8 und 10 nur eine sehr mäßige Wirkung. Sie wurden deshalb nach den Vorversuchen von der weiteren Prüfung ausgeschieden.

Bessere Wirksamkeit zeigten die in der nachfolgenden Tabelle genannten Substanzen, überraschenderweise jedoch nur gegen Staphylokokken, nicht aber gegen Kolibakterien. So tötete das di-p-isoamyl-o-kresolphosphorsaure Kalium noch in der Konzentration 1:3200 die verwendeten Bakterien unter den anschließend geschilderten Bedingungen nach einer Einwirkungszeit von nur 5 Minuten ab. Den gleichen Effekt erreichten die Salze der sekundären Phosphorsäureester von p-Chlorthymol und p-Chlorcarvacrol bis zur Konzentration 1:1600, diejenigen von p-Butyl-o-kresol und p-Butylthymol bis 1:800. Die zur Prüfung mit herangezogenen Salze der primären Phosphorsäureester von p-Butyl-o-kresol und p-Isoamyl-o-kresol zeigten nach Einwirkung von 5 Minuten keine oder nur geringe Wirkung auf die verwendeten Staphylokokken; das gleiche gilt für die Salze der sekundären Phosphorsäureester von p-Chlor-m-kresol, p-Hexyl-o-kresol und p-Butyrothymol. Für die Untersuchungen wurden mehrere Staphylokokkus aureus-Stämme mit Hämolysevermögen benutzt.

Um stets Bakterienaufschwemmungen von möglichst gleichmäßiger Konzentration zu verwenden, wurden dieselben, nach Filtration durch ein Jenaer Glasfilter 39 G3, im lichtelektrischen Kolorimeter nach Lange auf eine prozentuale Absorption von 20% eingestellt. Das entspricht bei den untersuchten Stämmen einer Keimzahl von etwa 70 bis 80 Mill. Keimen pro Kubikzentimeter, wobei erwähnt werden muß, daß die Keimzahl in Wirklichkeit wahrscheinlich größer ist, da Staphylokokken kolonienweise anwachsen und deshalb oft nicht genau einzeln ausgezählt werden können. Je 1 ccm dieser Aufschwemmung wurde in Reagenzgläschen pipettiert und diese mit abnehmender Konzentration von Desinfektionslösungen versetzt. Nach Einwirkung von 5 Minuten wurden je 2 Osen jeder Verdünnung auf Agarplatten ausgestrichen und diese nach 24 Stunden auf Wachstum untersucht.

	Konzentrationen der Desinfektionsmittellösungen Prüfung gegen Staphyl. aureus mit Hämolys., Einwirkungszeit 5 Minuten*)						
	1:100	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200	1:6400
Primäre Phosphorsäureester von							
p-Butyl-o-Kresol	++	++					
p-Isoamyl-o-Kresol	—	+	+	++			
Sekundäre Phosphorsäure- ester von							
p-Chlor-m-Kresol	++	++					
p-Butyl-o-Kresol	—	—	—	—	+	++	
p-Isoamyl-o-Kresol	—	—	—	—	—	—	+
p-Hexyl-o-Kresol	+	+	++				
p-Butyrothymol	++	++					
p-Butylthymol	—	—	—	—	+	+	
p-Chlorthymol	—	—	—	—	—	+	++
p-Chlorcarvacrol	—	—	—	—	—	+	++

*) + bedeutet Wachstum; — bedeutet Abtötung.

p-Chlorphenol	[OH(1) Cl(4)]	
1. Dichlorid	klare, wasserhelle Flüssigkeit	Kp _{0.1} : 95—115°
2. Monochlorid	klare, etwas ölige Flüssigkeit	Kp _{0.1} : 164—176°
p-Chlor-m-kresol	[OH(1) CH ₃ (3) Cl(4)]	
3. Dichlorid	klare, wasserhelle Flüssigkeit	Kp _{0.1} : 95°
4. Monochlorid	klare Flüssigkeit	Kp _{0.1} : 170°
p-Butyl-o-kresol	[OH(1) . CH ₃ (2) C ₄ H ₉ (4)]	
5. Dichlorid	gelbes, leicht bewegliches Öl	Kp _{0.4} : 128—133°
6. Monochlorid	dickflüssiges, gelbes Öl	Kp _{0.4} : 219—223°
p-Isoamyl-o-kresol	[OH(1) CH ₃ (2) . C ₅ H ₁₁ (4)]	
7. Dichlorid	klare, durchsichtige Flüssigkeit	Kp _{0.3} : 125—133°
8. Monochlorid	klare Flüssigkeit	Kp _{0.2} : 215—222°
p-Hexyl-o-kresol	[OH(1) . CH ₃ (2) . C ₆ H ₁₃ (4)]	
9. Dichlorid	farbloses, klares Öl	Kp _{0.15} : 140—145°
10. Monochlorid	klare, ölige Flüssigkeit	Kp _{0.2} : 245—252°
4-Chlorthymol	[OH(1) . CH ₃ (3) . Cl(4) . C ₃ H ₇ (6)]	
11. Dichlorid	klare, farblose Flüssigkeit	Kp ₁₂ : 168°
12. Monochlorid		Kp _{0.2} : 185—195°
4-Chlorcarvacrol	[OH(1) . CH ₃ (2) . Cl(4) . C ₃ H ₇ (5)]	
13. Dichlorid		Kp _{0.6} : 123—125°
14. Monochlorid		Kp _{0.6} : 190—192°
4-Butyl-thymol	[OH(1) CH ₃ (3) C ₄ H ₉ (4) . C ₃ H ₇ (6)]	
15. Dichlorid	farblose, ölige Flüssigkeit	Kp _{0.2} : 138—141°
16. Monochlorid	gelbes Öl	Kp _{0.2} : 218—230°
p-Butyro -o-kresol	[OH(1) CH ₃ (2) COC ₃ H ₇ (4)]	

Versuche.

1. u. 2. Mono-p-Chlorphenolphosphorsäuredichlorid und Di-p-Chlorphenolphosphorsäuremonochlorid.

0.2 Mol p-Chlorphenol wurden mit 0.125 Mol Phosphoroxchlorid und 0.1 g Magnesiumspänen im Ölbad am Rückflußkühler unter Feuchtigkeitsausschluß allmählich auf 130 bis 140° erwärmt. Bei 110° setzte lebhaftes Chorwasserstoffentwicklung ein, die nach reichlich drei Stunden beendet war. Nach Abdestillieren von überschüssigem Phosphoroxchlorid wurde das Kondensationsprodukt im Hochvakuum fraktioniert:

1. Kp_{0.1}: 95 bis 115°,
2. Kp_{0.1}: 164 bis 176°.

Die erste Fraktion besteht aus Mono-p-Chlorphenolphosphorsäuredichlorid Cl. C₆H₄O—P. O. Cl₂, klare, wasserhelle Flüssigkeit, Ausbeute 2.9 g.

0.2861 g: 2.30 ccm 1.0-n AgNO₃-Lösung.

C₆H₄O₂Cl₃P (245.44). Ber.: Cl 28.92%. Gef.: Cl 28.54%.

Die zweite Fraktion besteht aus Di-p-Chlorphenolphosphorsäuremonochlorid (Cl. C₆H₄. O)₂. P. O. Cl, klare, etwas ölige Flüssigkeit, Ausbeute 19.7 g.

0.5618 g: 1.68 ccm 1.0-n AgNO₃-Lösung.

C₁₂H₈O₃Cl₃P (337.53). Ber.: Cl 10.04%. Gef.: Cl 10.13%.

In analoger Weise wurden die Phosphorsäurechloride folgender Phenole dargestellt (s. Tabellen Nr. 1 bis 16):

Darstellung eines Phenolketonphosphorsäuredichlorids, hier:

0.2861 g: 2.30 ccm 1.0-n-AgNO ₃ -Lösung.	C ₆ H ₄ O ₂ Cl ₃ P (245.44)	Cl: ber. 28.92%, gef. 28.54%
0.5618 g: 1.68 ccm 1.0-n-AgNO ₃ -Lösung.	C ₁₂ H ₈ O ₃ Cl ₃ P (377.53)	Cl: ber. 10.04%, gef. 10.13%
0.3144 g: 2.40 ccm 1.0-n-AgNO ₃ -Lösung.	C ₇ H ₆ O ₂ Cl ₃ P (259.46)	Cl: ber. 27.36%, gef. 27.13%
0.4215 g: 1.21 ccm 1.0-n-AgNO ₃ -Lösung.	C ₁₄ H ₁₂ O ₃ Cl ₃ P (365.58)	Cl: ber. 9.71%, gef. 10.18%
0.3482 g: 2.44 ccm 1.0-n-AgNO ₃ -Lösung.	C ₁₁ H ₁₅ O ₂ Cl ₂ P (281.12)	Cl: ber. 25.25%, gef. 24.86%
0.8512 g: 2.12 ccm 1.0-n-AgNO ₃ -Lösung.	C ₂₂ H ₃₀ O ₃ ClP (408.89)	Cl: ber. 8.69%, gef. 8.84%
0.2092 g: 1.40 ccm 1.0-n-AgNO ₃ -Lösung.	C ₁₂ H ₁₇ O ₂ Cl ₂ P (295.15)	Cl: ber. 24.02%, gef. 23.73%
0.440 g: 1.06 ccm 1.0-n-AgNO ₃ -Lösung.	C ₂₄ H ₃₄ O ₃ ClP (436.94)	Cl: ber. 8.11%, gef. 8.54%
0.4243 g: 2.69 ccm 1.0-n-AgNO ₃ -Lösung.	C ₁₃ H ₁₉ O ₂ Cl ₂ P (309.2)	Cl: ber. 22.98%, gef. 22.51%
0.7321 g: 1.62 ccm 1.0-n-AgNO ₃ -Lösung.	C ₂₆ H ₃₈ O ₃ ClP (464.99)	Cl: ber. 7.39%, gef. 7.59%
4.783 mg: 6.954 mg CO ₂ , 1.676 mg H ₂ O	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ Cl ₃ P (301.52)	C: ber. 39.80%, gef. 39.65%
5.913 mg: 11.556 mg CO ₂ , 2.811 mg H ₂ O	C ₂₀ H ₂₄ O ₃ Cl ₃ P (449.61)	H: ber. 4.01%, gef. 3.92%
		C: ber. 53.38%, gef. 53.30%
		H: ber. 5.38%, gef. 5.32%
5.396 mg: 7.835 mg CO ₂ , 1.900 mg H ₂ O	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ Cl ₃ P (301.52)	C: ber. 39.80%, gef. 39.60%
		H: ber. 4.01%, gef. 3.94%
4.980 mg: 9.731 mg CO ₂ , 2.385 mg H ₂ O	C ₂₀ H ₂₄ O ₃ Cl ₃ P (449.61)	C: ber. 53.38%, gef. 53.29%
		H: ber. 5.38%, gef. 5.36%
0.2952 g: 1.78 ccm 1.0-n-AgNO ₃ -Lösung.	C ₁₄ H ₂₁ O ₂ Cl ₂ P (323.19)	Cl: ber. 21.98%, gef. 21.38%
0.9296 g: 1.95 ccm 1.0-n-AgNO ₃ -Lösung.	C ₂₈ H ₄₂ O ₃ ClP (493.03)	Cl: ber. 7.20%, gef. 7.44%

17. Mono-p-Butyro-o-Kresolphosphorsäuredichlorid.



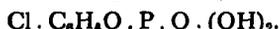
Es wurde aus p-Butyro-o-kresol und einem Überschuß von Phosphoroxychlorid durch Kondensation und Aufarbeitung wie bei Nr. 1 erhalten. Klares, leichtbewegliches Öl. $Kp_{0.2}$: 167°.

0.2833 g: 1.87 ccm 1.0-n AgNO_3 -Lösung.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Cl}_2\text{P}$ (295.10). Ber.: Cl 24.07%. Gef.: Cl 24.12%.

Die nachfolgend genannten Säuren und Salze wurden aus den entsprechenden Mono- und Diesterchloriden erhalten. Der Gang der Aufarbeitung ist bei Nr. 18 und 19 als Beispiel beschrieben, Abweichungen sind bei den einzelnen Präparaten besonders erwähnt.

18. Mono-p-Chlorphenolphosphorsäure.



Mono-p-Chlorphenolphosphorsäuredichlorid (1) wurde mit der gleichen bis doppelten Menge Wasser auf dem Wasserbad erwärmt, bis die Salzsäureentwicklung beendet war. Dann wurde mit 10%iger Kaliumkarbonatlösung alkalisch gemacht, ausgeäthert und mit Salzsäure bis zur stark sauren Reaktion angesäuert.

Die hierbei ölig ausfallende Mono-p-Chlorphenolphosphorsäure wurde mit Äther aufgenommen, der Äther mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach dem Abdunsten des Äthers hinterließ eine weiße Masse, die aus Toluol umkristallisiert wurde. Fp. 93°. Sie ist gegen Phenolphthalein mit KOH als zweibasische, gegen Methylorange als einbasische Säure titrierbar. Durch Eindampfen der neutralisierten Lösung im Vakuum können die entsprechenden Salze erhalten werden.

4.876 mg: 6.216 mg CO_2 , 1.305 mg H_2O .

$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_4\text{ClP}$ (208.53). Ber.: C 34.53%. H 2.87%.

Gef.: C 34.77%. H 2.96%.

19. Di-p-chlorphenolphosphorsaures Kalium.



Di-p-Chlorphenolphosphorsäuremonochlorid (2) wird mit der 3- bis 5fachen Menge Wasser auf dem Wasserbad zersetzt, wobei das Wasser mehrmals abdekantiert und durch frisches ersetzt wird. Allmählich scheidet sich die Di-p-Chlorphenolphosphorsäure als feste weiße Masse aus. Sie wird abgesaugt, im Mörser zerstoßen und dann mit Wasser angerieben. Dann wird im Überschuß 10%ige Kaliumkarbonatlösung zugefügt, wobei sich das di-p-chlorphenolphosphorsaure Kalium in weißen Kristallschuppen ausscheidet. In Gegenwart von konzentrierter Kaliumkarbonatlösung läßt sich dieses Salz mit Äther aufnehmen. Nach dem Trocknen, Filtrieren und Abdampfen des Äthers hinterbleibt es als weiße kristalline Masse.

6.094 mg: 9.105 mg CO_2 , 1.293 mg H_2O .

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_4\text{Cl}_2\text{PK}$ (357.16). Ber.: C 40.34%. H 2.43%.

Gef.: C 40.96%. H 2.55%.

20. Mono-p-Chlor-m-Kresol-phosphorsäure.

Aus dem Dichlorid (3) erhalten wie bei Nr. 18. Weiße, silbrige Schuppen, aus Toluol. Fp. 131°.

5.821 mg: 8.095 mg CO_2 , 1.952 mg H_2O .

$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_4\text{ClP}$ (222.56). Ber.: C 37.38%. H 3.60%.

Gef.: C 37.55%. H 3.73%.

21. Di-p-Chlor-m-Kresolphosphorsäure.

Aus dem Monochlorid (4) durch Zersetzen mit Wasser erhalten. Aus Ligroin vom Kp. 120 bis 130° umkristallisiert, weiße Kristalle. Fp. 116°.

7.848 mg: 13.986 mg CO₂, 6.714 mg H₂O.

C₁₄H₁₃O₄Cl₂P (347.13). Ber.: C 48.70%. H 3.62%.

Gef.: C 48.89%. H 3.76%.

Di-p-chlor-m-kresolphosphorsaures Kalium.

Aufgearbeitet aus dem Monochlorid (4) bzw. der Säure wie bei Versuch 19. Anfangs öltartige Flüssigkeit, erstarrt im Eis zu einer weißen, wasserlöslichen Masse.

5.274 mg: 8.387 mg CO₂, 1.398 mg H₂O.

C₁₄H₁₂O₄Cl₂PK (385.21). Ber.: C 43.64%. H 3.11%.

Gef.: C 43.37%. H 2.93%.

22. Mono-p-Butyl-o-Kresolphosphorsäure.

Dargestellt aus dem Dichlorid (5) wie bei Nr. 18. Weiße Masse, aus Ligroin vom Kp. 120 bis 130° umkristallisiert. Fp. 83°.

6.021 mg: 12.017 mg CO₂, 3.794 mg H₂O.

C₁₁H₁₇O₄P (244.23). Ber.: C 54.10%. H 6.96%.

Gef.: C 54.43%. H 6.99%.

23. Di-p-butyl-o-kresolphosphorsaures Kalium.

Durch Aufarbeitung des Monochlorids (6) erhalten wie bei Nr. 19. Die ölig ausfallende Säure wird mit wenig Alkohol in Lösung gebracht und aus der wässrig-alkoholischer Lösung — nach Abdampfen des Alkohols — das Kaliumsalz durch Zusatz von konzentrierter Kaliumkarbonatlösung abgeschieden. Weiße Masse, umkristallisiert aus Alkohol und Essigester.

8.435 mg: 19.052 mg CO₂, 5.389 mg H₂O.

C₂₂H₃₀O₄PK (428.53). Ber.: C 61.68%. H 7.00%

Gef.: C 61.59%. H 7.15%.

24. Di-p-isoamyl-o-kresolphosphorsaures Kalium.

Aus Di-p-Isoamyl-o-Kresolphosphorsäuremonochlorid (8) wie bei Nr. 19 erhalten. Die ölig ausfallende Säure wird durch Zusatz von K₂CO₃ unter Erwärmen zunächst in Wasser gelöst, daraus durch einen Überschuß von K₂CO₃ ausgedrängt und mit Äther aufgenommen. Weiße, gut wasserlösliche Masse.

5.427 mg: 12.864 mg CO₂, 3.680 mg H₂O.

C₂₄H₃₄O₄PK (456.58). Ber.: C 63.13%. H 7.50%.

Gef.: C 63.21%. H 7.59%.

25. Di-p-hexyl-o-kresolphosphorsaures Kalium.

Aus Di-p-Hexyl-o-Kresolphosphorsäuremonochlorid (10) wie bei Nr. 24 angegeben. Das erhaltene Salz ist nicht ganz klar in Wasser löslich.

5.961 mg: 14.124 mg CO₂, 4.269 mg H₂O.

C₂₆H₃₈O₄PK (484.63). Ber.: C 64.46%. H 7.85%.

Gef.: C 64.62%. H 8.01%

26. Mono-4-Chlorthymolphosphorsäure.

Dargestellt aus Mono-4-Chlorthymolphosphorsäuredichlorid (11) wie bei Nr. 18. Die Säure wird erst bei längerem Stehen im Vakuumexsikkator fest. Aus Ligroin vom Kp. 70 bis 80° umkristallisiert. Weiße Nadeln. Fp. 142°.

5.510 mg: 9.130 mg CO₂, 2.659 mg H₂O.

C₁₀H₁₄O₄ClP (264.61). Ber.: C 45.35%. H 5.46%.

Gef.: C 45.19%. H 5.40%.

27. Di-4-Chlorthymolphosphorsäure.

Di-4-chlorthymolphosphorsaures Kalium wird mit etwa der 40fachen Menge Wasser gelöst und tropfenweise mit 10%iger Essigsäure bis zur stark sauren Reaktion versetzt. Die Di-4-chlorthymolphosphorsäure scheidet sich allmählich in Kristallen aus. Sie wird — nach 24stündigem Stehen im Eisschrank — abgesaugt und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Fp. 134°.

5.002 mg: 10.238 mg CO₂, 2.628 mg H₂O.

C₂₀H₂₅O₄Cl₂P (431.16). Ber.: C 55.66%. H 5.84%.

Gef.: C 55.82%. H 5.88%.

Di-4-chlorthymolphosphorsaures Kalium.

Aus dem Monochlorid (12) wie bei Versuch 24 erhalten. Das Salz kristallisiert mit 2 Mol Kristallwasser. Nadeln aus Äther und Ligroin.

4.968 mg: 8.696 mg CO₂, 2.420 mg H₂O.

C₂₀H₂₅O₆Cl₂PK (505.28). Ber.: C 47.50%. H 5.59%.

Gef.: C 47.74%. H 5.45%.

28. Mono-4-Chlorcarvacrolphosphorsäure.

Mono-4-Chlorcarvacrolphosphorsäuredichlorid (13) wird wie bei Versuch 18 aufgearbeitet. Aus der mit Natriumkarbonat neutralisierten Lösung fällte 10%ige Salzsäure, tropfenweise zugegeben, die Mono-4-Chlorcarvacrolphosphorsäure kristallinisch aus. Sie wurde aus Wasser umkristallisiert. Beim langsamen Erhitzen zersetzt sie sich unterhalb des Schmelzpunktes, bei schnellem Erhitzen Fp. 148°.

4.861 mg: 8.092 mg CO₂, 2.365 mg H₂O.

C₁₀H₁₄O₄ClP (264.61). Ber.: C 45.35%. H 5.46%.

Gef.: C 45.19%. H 5.42%.

29. Di-4-Chlorcarvacrolphosphorsäure.

Aus der konzentrierten Lösung von di-4-chlorcarvacrolphosphorsaurem Natrium in wenig Wasser konnte die Säure durch tropfenweisen Zusatz von 1%iger Salz- oder Essigsäure nicht zur Kristallisation gebracht werden. Das ausgefallene Öl wurde in saurer Lösung ausgeäthert, die Ätherlösung getrocknet, filtriert und der Äther abdestilliert. Das Öl war, auch nachdem es 14 Tage im Vakuum oder im Eisschrank gestanden hatte, nicht fest geworden.

6.017 mg: 12.310 mg CO₂, 3.113 mg H₂O.

C₂₀H₂₅O₄Cl₂P (431.16). Ber.: C 55.66%. H 5.86%.

Gef.: C 55.80%. H 5.76%.

Di-4-chlorcarvacrolphosphorsaures Natrium.

Aus dem Monochlorid (14) wie bei Versuch 24 dargestellt. Das erhaltene Salz wurde aus Benzol und Äther umkristallisiert, Ausbeute etwa 80%; es enthält ebenfalls 2 Mol Kristallwasser.

4.782 mg: 8.765 mg CO₂, 2.508 mg H₂O.

C₂₀H₂₅O₆Cl₂PNa (489.18). Ber.: C 49.87%. H 5.86%.

Gef.: C 49.99%. H 5.89%.

30. Di-p-butylthymolphosphorsaures Kalium.

Aus dem Monochlorid (16) erhalten wie bei Versuch 24. Es gelang, nach Zusatz von konzentrierter Kaliumkarbonatlösung, der wässrigen Phase durch Ausschütteln mit Äther das Kaliumsalz der Di-estersäure zu entziehen. Das

Salz wurde zunächst als gelbe Masse erhalten, die aus Azeton kristallisierbar ist.

4.736 mg: 11.312 mg CO₂, 3.414 mg H₂O.

C₂₈H₄₂O₄PK (512.67). Ber.: C 65.62%. H 8.20%.

Gef.: C 65.14%. H 8.01%.

Darstellung einer Phenolketonphosphorsäure.

31. Mono-p-Butyro-o-Kresolphosphorsäure.

[OH(1).CH₃(2).CO.C₃H₇(4)] CH₃.C₆H₃.COC₃H₇.O.P.O(OH)₂

Aufgearbeitet aus dem Dichlorid (17) wie bei Nr. 18 angegeben. Die Säure fällt anfangs ölig aus, erstarrt jedoch bei längerem Stehen im Eisschrank zu fast weißen Kristallen, umkristallisiert aus Azeton und Ligroin. Sie löst sich in Azeton, Alkohol und in heißem Wasser, nicht in Chloroform, Ligroin und Petroläther. Fp. 139°.

6.258 mg: 11.932 mg CO₂, 3.391 mg H₂O.

C₁₁H₁₅O₆P (258.11). Ber.: C 51.16%. H 5.81%.

Gef.: C 51.99%. H 6.01%.

Darstellung sekundärer phosphorsaurer Salze einiger Phenolketone.

32. Di-p-butyro-o-kresolphosphorsaures Kalium.

CH₃.C₆H₃.COC₃H₇.O.)₂.O.P.OK [OH(1).CH₃(2).CO.C₃H₇(4)].

p-Butyro-o-Kresol wird mit Phosphoroxychlorid wie bei Nr. 1 kondensiert. Das zähe, gelbbraune Reaktionsprodukt wird durch Erwärmen mit Wasser auf dem Wasserbad zersetzt und mehrmals abdekantiert. Dann wird mit 5%iger Kaliumkarbonatlösung neutralisiert, mit Wasser verdünnt, filtriert und das Filtrat ausgeäthert. Nach Zusatz von konzentrierter Kaliumkarbonatlösung wird das ausfallende di-p-butyro-o-kresolphosphorsaure Kalium mit einem Gemisch aus gleichen Teilen Äther-Essigester aufgenommen. Die Lösung wird filtriert und dann das Lösungsmittel abgedampft. Es hinterbleibt eine gelbliche Masse, die nach sehr gutem Trocknen aus Chloroform und Petroläther zu weißen Kristallen kristallisierbar ist.

4.259 mg: 9.086 mg CO₂, 2.219 mg H₂O.

C₂₂H₂₆O₆PK (456.45). Ber.: C 57.89%. H 5.70%.

Gef.: C 58.17%. H 5.79%.

33. Di-p-butyrothymolphosphorsaures Kalium.

[(C₃H₇). (CO.C₃H₇.)CH₃.C₆H₂.O]₂O.P.OK

[OH(1).C₃H₇(6).COC₃H₇(4).CH₃(3)].

Aus p-Butyrothymol und Phosphoroxychlorid wie bei Versuch 1 erhalten. Beim Aufarbeiten des Salzes läßt sich auch hier — wie bei Versuch 32 — nach Zusatz konzentrierter Kaliumkarbonatlösung durch ein Gemisch aus gleichen Teilen Äther-Essigester das di-p-butyrothymolphosphorsaure Kalium aus der Lösung ausschütteln. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt zunächst ein sirupöser Rückstand, der beim Stehen im Eisschrank allmählich zu einem Kristallkuchen erstarrt. Er ist nach gutem Trocknen aus Essigester kristallisierbar.

5.257 mg: 12.004 mg CO₂, 3.401 mg H₂O.

C₂₈H₃₈O₆PK (540.66). Ber.: C 62.22%. H 7.03%.

Gef.: C 62.05%. H 7.15%.