

Keimtötende Wirkung und chemische Konstitution der isomeren Xylenole und ihrer Monohalogenderivate.

Von Prof. Dr. GEORG LOCKEMANN und Dr. THEODOR KUNZMANN.

Mitteilung aus der Chemischen Abteilung des Institutes Robert Koch, Berlin.

(Eingeg. 13. April 1933.)

Einleitung.

Wiederholt sind mit einzelnen Vertretern gewisser enger Bezirke organischer Verbindungen Untersuchungen angestellt worden, um festzustellen, ob ein Zusammenhang besteht zwischen chemischer Konstitution und Wirkung auf tierische und pflanzliche Organismen. Bezüglich der chemischen Heilmittel sei hier nur auf die klassischen Arbeiten von P. Ehrlich und seiner Schule hingewiesen.

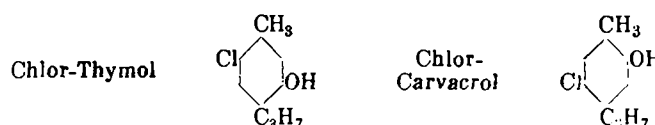
Auf dem Gebiete der Desinfektion liegen derartige systematische Untersuchungen weniger vor. Für die Alkohole konnte z. B. G. Wirgin (1) nachweisen, daß die keimtötende Wirkung in der Reihe der aliphatischen Homologen im allgemeinen mit steigendem Molekulargewicht zunimmt. Ausnahmen bilden nur die tertiären Alkohole, die schwächer wirken als die primären und sekundären mit niedrigerem Molekulargewicht, während bei den primären Alkoholen die verzweigten und geraden Ketten annähernd die gleiche Wirkung ausüben.

In einer eingehenden Arbeit haben H. Bechhold und P. Ehrlich (2) die Beziehung zwischen chemischer Konstitution und Desinfektionswirkung bei aromatischen Verbindungen zu ergründen gesucht. Dabei konnten sie für die Phenole feststellen, daß die Einführung von Halogenen die Desinfektionskraft der Anzahl der Halogenatome entsprechend steigert. Eine ähnlich steigernde Wirkung wird durch Einführung von Alkylresten in Phenole und Halogenphenole bewirkt. Ebenso tritt durch Verbindung zweier Phenole oder Halogenphenole entweder unter unmittelbarer Vereinigung (Biphenole) oder mittels anderer Atomgruppen im allgemeinen eine weitere Steigerung ein, jedoch bewirken die CO- und die SO₂-Gruppe als Bindeglied eine Verminderung der Desinfektionskraft. In ähnlicher Weise wird auch durch Einführung der Sulfosäuregruppe, wie auch der Carboxylgruppe in den Benzolkern die Desinfektionswirkung herabgesetzt.

Bezüglich der Giftigkeit konnten H. Bechhold und P. Ehrlich feststellen, daß diese durch Einführung von Halogenen zunächst vermindert, durch weitere Halogenatome aber wieder gesteigert wird. Bei Tribrom- oder Tetrabrom-Verbindungen wird ungefähr wieder die ursprüngliche Höhe der Giftigkeit erreicht, um sich in den Tetrabrom- oder Pentabrom-Verbindungen noch weiter zu steigern. Durch Einführung von Methylgruppen wird die Giftwirkung dieser Halogenverbindungen wieder vermindert: so erwies sich z. B. Tetrabrom-o-Kresol bei sehr stark keimtötender Wirkung als wenig giftig, jedoch versagte es im Organismus als Desinficiens.

Des weiteren hat H. Bechhold (4) Halogenderivate von Naphtholen untersucht und auch hier die früher an Phenolen gemachten Beobachtungen im allgemeinen bestätigen können. Die Steigerung der Desinfektionswirkung der Naphthole nimmt aber nur bis zu den Di-, Tri- oder Tetrahalogenverbindungen zu und fällt dann wieder. K. Laubenheimer (3) prüfte die Desinfektionswirkung einer großen Anzahl von Phenolabkömmlingen und stellte dabei fest, daß die m-Xylenole und Chlor-m-Kresol (1:3:6) allen anderen untersuchten überlegen sind und daß wiederum das Chlor-m-Kresol in bezug auf geringe Giftigkeit wie auf

keimtötende Wirkung den ersten Platz einnimmt. Bei den isomeren Xylenolen fand Laubenheimer (3) das o-Xylenol 1:2:4 und die m-Xylenole 1:3:5 und 1:3:4 weit stärker wirksam als das p-Xylenol 1:4:2. Die Reihenfolge der Halogenkresole in bezug auf ihre keimtötende Wirkung lautet: 1. Cl-m-Kresol, 2. Cl-p-Kresol, 3. Cl-o-Kresol, 4. Br-p-Kresol. In einer weiteren Abhandlung berichtet Laubenheimer (6), daß auch die keimtötende Wirkung von Thymol durch Einführung von Chlor in den Benzolkern gesteigert wird. Eine entsprechende Beobachtung machte Ph. Kuhn (8), als er das Carvacrol, ein Isomeres des Thymols, und dessen Chlorderivat untersuchte. Er konnte ferner feststellen, daß letzteres weniger giftig ist als Thymol.



Seit 1921 befaßten sich A. Binz und C. Râth eingehend mit zahlreichen Arsen- und Jodderivaten der Pyridingruppe. Sie fanden innerhalb dieser Gruppe wertvolle Beziehungen für den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und biochemischer Wirkung. Für die arsiniierten Pyridine (9) ergab sich, daß Arsen in Form des Natriumsalzes der 2-Pyridon-5-arsinsäure 395mal weniger giftig ist als in Form von Arsenik, daß aber auch die anderen Arsinderivate des Pyridons allen übrigen aromatischen, aliphatischen und anorganischen Arsenverbindungen durch geringere Giftigkeit überlegen sind. Steht dagegen an Stelle der Oxygruppe eine Aminogruppe, so erhöht sich wiederum die Giftigkeit. Ebenso (11) steigt die Giftigkeit, wenn die Arsingruppe in Orthostellung zum Pyridonsauerstoff rückt.

Auf Trypanosomen wirken solche Verbindungen ein, deren Arsingruppe in Parastellung zur Pyridongruppe steht, während sie in Orthostellung ohne Einfluß ist. Tritt auch noch Jod in das 2-Oxy-5-arsinsäure-pyridin ein, so verstärkt sich die Giftigkeit, wenn es in die 3-Stellung tritt, dagegen wirkt es entgiftend bei Eintritt in die 2-Oxy-pyridin-3-arsinsäure.

Tritt an Stelle der Arsinsäure Jod in den Pyridonkern ein (10), so hat auch dies eine Verminderung der Giftigkeit im Vergleich zu anderen aromatischen Jodverbindungen zur Folge.

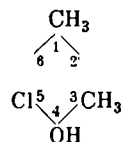
Die Jodpyridonverbindungen wurden auch auf ihre keim-schädigende Wirkung gegenüber Streptokokken (12) untersucht. Dabei wurde auch für die Pyridonverbindungen festgestellt, daß im allgemeinen der Eintritt von Jod in den Pyridonkern die bactericide Wirkung erhöht. Von Einfluß auf die Höhe der Wirkung ist insbesondere die gegenseitige Stellung des Halogens und der Oxygruppe. Am günstigsten erwies sich hier die Parastellung. Eine weitere Einführung von Jod zeigte keinen erheblichen, verstärkenden Einfluß. Die Di-Bromverbindungen zeigten im Gegensatz zu den Di-Jodverbindungen keinerlei keim-schädigende Wirkung. Ein Hinzutritt der Carboxylgruppe setzte auch hier die keim-schädigende Wirkung der Jodverbindungen herab.

Da wir im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen die keimtötende Wirkung einiger Chlorxylenole zu prüfen hatten, benützten wir die Gelegenheit, diese Prüfung auf sämtliche zugängliche Monohalogenderivate der sechs isomeren Xylenole auszuweiten. Von den sechs isomeren Xylenolen waren nur zwei Monochlorderivate (1:3:4:2 und 1:3:5:2) und drei Monobromderivate (1:3:2:5, 1:3:4:5 und 1:4:2:5) bekannt. Es fehlten von den nach den gewöhnlichen Darstellungsverfahren erhältlichen Monohalogenverbindungen also vier Monochlorderivate, drei Monobromderivate und alle sechs Monojodderivate. Wir mußten deshalb die fehlenden Verbindungen für vorliegenden Zweck neu darstellen. Sollten bezüglich der keimtötenden Wirkung in diesem engeren Bezirke der Halogenxylenole gewisse Gesetzmäßigkeiten, bedingt durch die Verschiedenheit der 3 Halogene einerseits und die Verschiedenheit ihrer Stellung im Benzolkern andererseits, vorhanden sein, so wäre zu erwarten, daß diese bei planmäßiger Durcharbeitung zutage träten.

A. Darstellung der bisher unbekannten Monohalogenxylenole und Übersicht aller für die Untersuchung der keimschädigenden Wirkung benutzten Xylenole und Monohalogenxylenole.

Allgemeine Vorbemerkung.

Von den verschiedenen im Gebrauch befindlichen Reihenfolgen für die Stellung der Substituenten im Benzolkern wählten wir folgende: 1. erste Methylgruppe, 2. zweite Methylgruppe, 3. Hydroxylgruppe, 4. Halogen. Als Beispiel sei das Chlorxylenol 1:3:4:5 angeführt, das nach anderer Bezeichnungsweise 4-Oxy-1,3-Dimethyl-5-Chlorbenzol genannt wird:



Der Eintritt der Halogene in den Benzolkern richtet sich erfahrungsgemäß nach der Stellung der Hydroxylgruppe; sie treten in die p-Stellung oder, falls diese besetzt ist, in die o-Stellung zum Hydroxyl. Dies trifft sowohl bei unmittelbarem Eintritt des Halogens als auch bei der Darstellung über die Nitroverbindungen zu. Da die chemische Zusammensetzung der einzelnen Halogenxylenole auf Grund ihrer Darstellung als bekannt anzunehmen ist, haben wir uns für die Prüfung der Reinheit, abgesehen von der Schmelzpunktbestimmung, jeweils mit der Halogenbestimmung begnügt, die auf übliche Weise nach dem Verfahren von *Carius* ausgeführt wurde.

Die einzelnen Präparate sind mit den gleichen Nummern wie in der weiter unten folgenden Tabelle 1 bezeichnet.

1. Darstellung der Chlor-Xylenole.

Neu dargestellt wurden die Monochlorverbindungen der folgenden vier Xylenole 1:2:3, 1:2:4, 1:3:2 und 1:4:2 (Nr. 2, 6, 10 und 22 der Tabelle 1).

Ein zehntel Mol der betreffenden Xylenole (12,2 g) wurde in 50 cm³ Eisessig gelöst und in schmelzendem Eis auf 0° gekühlt; dazu wurde tropfenweise unter Turbinieren ein zehntel Mol (13,5 g) Sulfurylchlorid, das ebenfalls mit Eisessig auf 50 cm³ verdünnt wurde, zugegeben. Nachdem alles Sulfurylchlorid zugetropft war, wurde noch eine halbe Stunde turbiniert und das Gemisch noch eine Stunde stehengelassen. Nun wurde das Reaktionsgemisch mit Sodälösung neutralisiert, wobei sich die Chlor-Xylenole in filzigen Nadeln abschieden.

Allgemeine Eigenschaften: Farblose bis hellbraune Kristalle. Unlöslich in Wasser, löslich in Aceton, Eisessig, Chloroform, Benzol und in heißem 96%igem Alkohol. Umkristallisiert aus 96%igem Alkohol.

Nr. 2. Chlor-Xylenol 1:2:3:6. Farblose Nadeln. Fp. 98°.

0,1642 g Substanz: 0,1490 g AgCl.

C₈H₉OCl (156,55). Ber.: Cl 22,66. Gef.: Cl 22,53.

Nr. 6. Chlor-Xylenol 1:2:4:5. Farblose Nadeln, Fp. 87°.

0,1490 g Substanz: 0,1320 g AgCl.

C₈H₉OCl (156,55). Ber.: Cl 22,66. Gef.: Cl 22,51.

Nr. 10. Chlor-Xylenol 1:3:2:5. Hellbraune Nadeln, Fp. 72°.

0,1564 g Substanz: 0,1426 g AgCl.

C₈H₉OCl (156,55). Ber.: Cl 22,66. Gef.: Cl 22,54.

Nr. 22. Chlor-Xylenol 1:4:2:5. Rötlichbraune Nadeln, Fp. 96°.

0,1546 g Substanz: 0,1403 g AgCl.

C₈H₉OCl (156,55). Ber.: Cl 22,66. Gef.: Cl 22,50.

II. Darstellung der Brom-Xylenole.

Neu dargestellt wurden die Monobromverbindungen der drei Xylenole 1:2:3, 1:2:4 und 1:3:5 (Nr. 3, 7 und 19 der Tabelle 1).

Ein zehntel Mol (12,2 g) der Xylenole wurde in 50 cm³ Eisessig gelöst und auf 0° abgekühlt. Dann wurde ein zehntel Mol Brom (15,8 g), mit Eisessig auf 50 cm³ verdünnt, unter Turbinieren zugegeben. Die Weiterverarbeitung geschah wie bei den Chlorverbindungen. Die Bromverbindungen haben ungefähr die gleichen Löslichkeitsverhältnisse wie die Chlorverbindungen. Filzige farblose bis hellbraune Kristalle. Umkristallisiert aus 96%igem Alkohol.

Nr. 3. Brom-Xylenol 1:2:3:6. Farblose Nadeln. Fp. 92°.

0,1452 g Substanz: 0,1362 g AgBr.

C₈H₉OBr (201,0). Ber.: Br 39,76. Gef.: Br 39,58.

Nr. 7. Brom-Xylenol 1:2:4:5. Hellbraune Nadeln. Fp. 84°.

0,1694 g Substanz: 0,1510 g AgBr.

C₈H₉OBr (201,0). Ber.: Br 39,76. Gef.: Br 39,57.

Nr. 19. Brom-Xylenol 1:3:5:2. Hellbraune Nadeln. Fp. 82°.

0,1807 g Substanz: 0,1600 g AgBr.

C₈H₉OBr (201,0). Ber.: Br 39,76. Gef.: Br 39,59.

III. Darstellung der Jod-Xylenole.

Neu dargestellt wurden die Monojodverbindungen aller sechs isomeren Xylenole (Nr. 4, 8, 12, 16, 20 und 24 der Tabelle 1).

Die Herstellung der Jodverbindungen erfolgte auf dem üblichen Wege über die Nitro- und Aminoverbindungen durch Diazotieren der letzteren in Gegenwart von Jod, Jodid und Kupferspänen. Die Nitroverbindungen wurden nach *E. Diepolder* (5) hergestellt, indem 2 g der Xylenole in 20 cm³ Eisessig gelöst und unter Kühlung mit 1,03 g 80%iger Salpetersäure, gelöst in 10 cm³ Eisessig, unter Umrühren versetzt wurden. Das Reaktionsgemisch wurde sofort in Wasser gegossen und die ausfallende Nitroverbindung mit verdünnter Natronlauge verrieben, filtriert, im Filtrat mit Essigsäure ausgefällt und aus Alkohol umkristallisiert. Die Aminoverbindungen wurden durch Kochen mit Zinkstaub in essigsaurer Lösung am Rückflußkühler bis zur Farblosigkeit gewonnen. Nach dem Abkühlen wurde mit Kochsalz gesättigt und ausgeäthert. Diazotierung und Jodierung erfolgten auf die bei den Phenolen übliche Weise.

Farblose bis hellbraune Nadeln oder (Nr. 16) gelbliche Flüssigkeit. Die Löslichkeit ist ähnlich der der Chlor- und Bromverbindungen. Umkristallisiert aus 96%igem Alkohol.

Nr. 4. Jod-Xylenol 1:2:3:6. Farblose Nadeln. Fp. 84°.

0,1486 g Substanz: 0,1400 g AgJ.

C₈H₉OJ (248,0). Ber.: J 51,18. Gef.: J 50,97.

Nr. 8. Jod-Xylenol 1:2:4:5. Hellbraune Nadeln. Fp. 71°.

0,1245 g Substanz: 0,1174 g AgJ.

C₈H₉OJ (248,0). Ber.: J 51,18. Gef.: J 50,98.

Nr. 12. Jod-Xylenol 1:3:2:5. Hellbraune Nadeln. Fp. 68°.

0,1749 g Substanz: 0,1630 g AgJ.

C₈H₉OJ (248,0). Ber.: J 51,18. Gef.: J 50,96.

Nr. 16. Jod-Xylenol 1:3:4:5. Gelbliche Flüssigkeit. Sdp. 108°.

0,1640 g Substanz: 0,1547 g AgJ.

C_8H_9OJ (248,0). Ber.: J 51,18. Gef.: J 51,00.

Nr. 20. Jod-Xylenol 1:3:5:2. Hellbraune Nadeln. Fp. 74°.

0,1278 g Substanz: 0,1177 g AgJ.

C_8H_9OJ (248,0). Ber.: J 51,18. Gef.: J 50,97.

Nr. 24. Jod-Xylenol 1:4:2:5. Farblose Nadeln. Fp. 79°.

0,1544 g Substanz: 0,1455 g AgJ.

C_8H_9OJ (248,0). Ber.: J 51,18. Gef.: J 50,98.

In der folgenden Tabelle 1 haben wir sämtliche für die Versuche benutzten Xylenolverbindungen, sowohl die bereits bekannten als auch die neu dargestellten, mit ihren Schmelz- oder Siedepunkten aufgeführt und die sechs verschiedenen Stellungsisomeren durch Konstitutionsformeln bezeichnet.

Tabelle 1.

Übersicht über die bei den Desinfektionsversuchen benutzten Xylenole und ihre Monohalogenverbindungen.

(Die von uns neu dargestellten Verbindungen sind mit einem n bezeichnet.)

	Nr.	Xylenole	Nr.	Cl-Derivate	Nr.	Br-Derivate	Nr.	J-Derivate
	1	1:2:3 Fp. 75°	2	1:2:3:6 Fp. 98° n	3	1:2:3:6 Fp. 92° n	4	1:2:3:6 Fp. 84° n
	5	1:2:4 Fp. 63°	6	1:2:4:5 Fp. 87° n	7	1:2:4:5 Fp. 84° n	8	1:2:4:5 Fp. 71° n
	9	1:3:2 Fp. 49°	10	1:3:2:5 Fp. 72° n	11	1:3:2:5 Fp. 79,5°	12	1:3:2:5 Fp. 68° n
	13	1:3:4 Fp. 26°	14	1:3:4:5 Fp. 76°	15	1:3:4:5 Fp. 5°	16	1:3:4:5 Sdp. 108° n
	17	1:3:5 Fp. 64°	18	1:3:5:2 Fp. 78°	19	1:3:5:2 Fp. 82° n	20	1:3:5:2 Fp. 74° n
	21	1:4:2 Fp. 74°	22	1:4:2:5 Fp. 96° n	23	1:4:2:5 Fp. 87°	24	1:4:2:5 Fp. 79° n

B. Desinfektionsversuche.

I. Herstellung der Lösungen und Allgemeines über die Ausführung.

Da die Prüfung der keimtötenden Wirkung in wäßriger Aufschwemmung erfolgt, verwendeten wir bei der Wasserunlöslichkeit der hier in Betracht kommenden Verbindungen das auch bei anderen derartigen Fällen benutzte Verfahren, sie mit Kaliseife in Lösung zu bringen. Es wurde je ein Gewichtsteil der einzelnen Präparate mit fünf Gewichtsteilen Kaliseife gemischt und in sterilem Wasser gelöst. Auf diese Weise wurden die Stammlösungen mit einem Gehalte an Xylenolverbindungen von einem Gewichtsprozent hergestellt. Aus diesen wurden dann durch entsprechende Verdünnungen die anderen Lösungsstärken bereitet.

Von den verschiedenen Verdünnungen der einzelnen Präparate wurden Proben von je 10 cm³ in kleine Doppelschälchen von 6 cm Durchmesser gegeben. Um eine Grundlage zu haben für die Beurteilung der Desinfektionswirkung der Xylenole und ihrer Halogenderivate, führten wir auch gleichzeitig Parallelversuche mit wäßrigen Phenollösungen aus. Phenol ist die Stammsubstanz der Xylenole, und wenn man seine Wirksamkeit unter gleichen Versuchsbedingungen gleich Eins setzt, kann man diejenige seiner Derivate ebenso zahlenmäßig als Desinfektionswirkungsgrade ausdrücken (7).

Herstellung der Bakterienaufschwemmungen. Ein auf Schrägagar 24 Stunden gewachsener Bakterienrasen wurde mit 5 cm³ sterilen Wassers unter Zuhilfenahme einer sterilen Platinöse abgeschwemmt. Zur Entfernung etwa mitgerissener Agarteilchen wurde die Abschwemmung durch ein steriles Filter gegossen. Zu bestimmten Zeiten wurden zu den einzelnen Lösungsproben 0,3 cm³ der Bakterienaufschwemmung unter lebhaftem Umrühren mit einer sterilen Platinöse gegeben. Für die Desinfektionsversuche verwendeten wir für alle Präparate gleichmäßig *Bacterium coli* und bei zwei Präparaten noch außerdem *Bacillus typhi* und *Staphylococcus pyogenes aureus*.

Bei den eigentlichen Desinfektionsversuchen wurde nach Ablauf bestimmter Zeiten, nämlich nach 5 Minuten und nach 60 Minuten, aus den einzelnen Schälchen, die während des Versuches stets zugedeckt gehalten wurden, mit einer Platinöse eine Öse entnommen und in sterile Fleischbrühe übertragen. Durch mehrtägige Beobachtung der letzteren im Brutschrank bei 37° wurde festgestellt, ob die Keime in den einzelnen Abimpfproben abgetötet oder am Leben waren. Dieses hier benutzte Endverfahren gibt darüber Auskunft, durch welche Stärke der Lösungen in den einzelnen Einwirkungszeiten sämtliche Keime abgetötet werden, und ist zuverlässiger, als wenn man versucht, durch Abzählen der lebenden Keime zu bestimmten Zeitpunkten den Verlauf der abtötenden Wirkung zu verfolgen.

Die Ergebnisse der einzelnen Desinfektionsversuche wurden zunächst in den für derartige Zwecke üblichen Tabellen aufgezeichnet. Tabelle 2 ist ein Ausschnitt aus einer derartigen Tabelle. In der mit „Vdg.“ (Gewichtsverdünnung) bezeichneten Spalte ist angegeben, in wieviel Kubikzentimeter Lösungsmittel ein Gramm des Präparates gelöst ist. Die + Zeichen bedeuten, daß die Bakterien bei der Abimpfung noch am Leben waren, die — Zeichen, daß sie abgetötet waren.

Für die endgültige Darstellung der Versuchsergebnisse haben wir, um Raum zu sparen, aus den ursprünglichen Tabellen nur jeweils diejenigen Gewichtsverdünnungen der einzelnen Desinfektionslösungen herausgenommen, bei denen die Bakterien gerade noch am Leben blieben, und diejenigen, bei denen sie eben abgetötet wurden. Diese außerdem auf den Molargehalt umgerechneten Verdünnungszahlen haben wir in den folgenden Tabellen 3 und 4 in den beiden Spalten L (Lebend) und T (Tot) aufgeführt. Dadurch sind jeweils die beiden Verdünnungswerte angegeben, zwischen denen diejenige Verdünnung liegt, die eigentlich zur Abtötung der Keime erforderlich ist. Die Werte der Gewichtsverdünnungen haben wir deshalb in diejenigen der molaren Verdünnungen umgerechnet, weil es nur mit Hilfe der letzteren möglich ist, die verschiedene Wirksamkeit der einzelnen Verbindungen unter chemischen Gesichtspunkten zu vergleichen. Hierbei bedeutet molare Verdünnung den umgekehrten Wert des Molargehaltes, d. h. die Anzahl Liter Lösung, in der ein Mol der gelösten Verbindung enthalten ist.

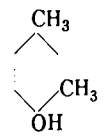
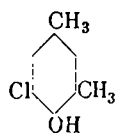
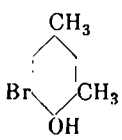
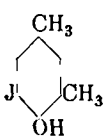
In den Tabellen 3 und 4 haben wir auch in einer besonderen Spalte die sogenannten Desinfektionswirkungsgrade (D.W.G.) angeführt. Sie geben an, um wieviel stärker die einzelnen Präparate bei gleicher Einwirkungszeit wirken als Phenol. Diese werden folgendermaßen berechnet: Die

Tabelle 2.

(Ausschnitt aus einer Versuchstabelle.)

Keimtötende Wirkung von Xylenol (1:3:4) und dessen Monohalogenderivaten (1:3:4:5) auf Bact. coli in Aufschwemmung im Vergleich mit Phenol.

(Die Zahlen in der Spalte „Vdg.“ bedeuten Gewichtsverdünnungen.)

Versuchstemperatur 20°		Versuchszeiten	
Präparat	Vdg.	5 Minuten Ergebnis	60 Minuten Ergebnis
Phenol	250	+	+
	200	+	+
	175	+	+
	150	+	+
	125	+	+
	100	+	+
Xylenol 1:3:4 	3000	+	+
	2000	+	+
	1500	+	+
	1000	+	+
	750	+	+
	500	+	+
Cl-Xylenol 1:3:4:5 	3000	+	+
	2000	+	+
	1500	+	+
	1000	+	+
	750	+	+
	500	+	+
Br-Xylenol 1:3:4:5 	5000	+	+
	4000	+	+
	3000	+	+
	2500	+	+
	2000	+	+
	1500	+	+
J-Xylenol 1:3:4:5 	4000	+	+
	3000	+	+
	2500	+	+
	2000	+	+
	1500	+	+
	1000	+	+

molaren Verdünnungen der Lösung der untersuchten Präparate, die gerade zur Ablötung der Bakterien in der bestimmten Zeit erforderlich sind, also in unserer Anordnung die Zahlen in der T-Spalte, werden geteilt durch die entsprechenden molaren Verdünnungszahlen der die gleiche Wirkung ausübenden Phenollösung, die ebenfalls in der T-Spalte angeführt sind.

II. Ergebnisse der Desinfektionsversuche.

1. Desinfektionsversuche mit Bacterium coli.

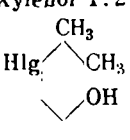
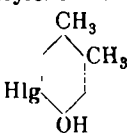
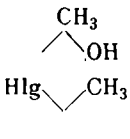
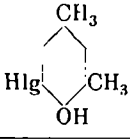
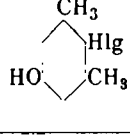
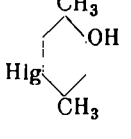
In der Tabelle 3 sind die Ergebnisse der mit Bacterium coli angestellten Versuche enthalten. Die D. W. G.-Werte zeigen, wie verschiedenartig die einzelnen Präparate wirken. So schwanken bei einer Einwirkungszeit von 5 Min. die einzelnen Werte zwischen 3,2 und 53,4, und bei 60 Min. Einwirkungszeit zwischen 5,5 und 71,1. Die Ergebnisse bestätigen die von *Bechhold* sowie von *Laubenheimer* gemachten Beobachtungen, daß die keimtötende Wirkung von Phenolen durch den Eintritt von Halogenen gesteigert wird.

Um die Übersicht noch zu erhöhen, haben wir die D. W. G.-Werte der sechs isomeren Xylenole und ihrer Halogenderivate in dem Schaubild A graphisch aufgetragen, und zwar getrennt für die beiden Versuchszeiten 5 und 60 Min. Aus dem Schaubilde A geht fol-

Tabelle 3.

Keimtötende Wirkung der isomeren Xylenole und Halogenxylenole auf Bacterium coli in wäßriger Aufschwemmung.

(Die Zahlen in den L- und T-Spalten bedeuten molare Verdünnungen.)

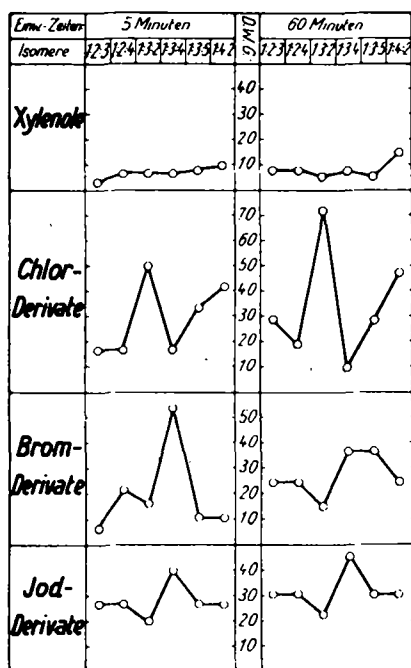
Zimmertemperatur (20---23°)		5 Minuten			60 Minuten		
		L	T	D.W.G.	L	T	D.W.G.
Phenol		11,8	9,4	1	18,8	16,5	1
Xylenol 1:2:3 	X	37	31	3,2	183	122	7,4
	Cl	314	157	16,6	770	470	28,4
	Br	100	60	6,4	503	402	24,4
	J	372	248	26,4	620	496	30,1
Xylenol 1:2:4 	X	92	61	6,5	153	122	7,4
	Cl	196	157	16,6	390	313	19,0
	Br	251	201	21,4	503	402	24,4
	J	372	248	26,4	794	496	30,1
Xylenol 1:3:2 	X	73	61	6,5	122	92	5,5
	Cl	626	470	49,9	1565	1174	71,1
	Br	201	151	16,0	301	251	15,2
	J	248	186	19,8	558	372	22,6
Xylenol 1:3:4 	X	92	61	6,5	244	122	7,4
	Cl	314	157	16,6	313	157	9,5
	Br	603	503	53,4	802	603	36,6
	J	496	372	39,6	990	744	45,1
Xylenol 1:3:5 	X	92	73	7,8	122	92	5,5
	Cl	470	313	33,3	770	470	28,5
	Br	151	100	10,7	802	603	36,6
	J	372	248	26,4	794	496	30,1
Xylenol 1:4:2 	X	122	92	9,7	305	244	14,8
	Cl	783	391	41,6	1175	783	47,4
	Br	201	100	10,7	603	402	24,4
	J	372	248	26,4	794	496	30,1

gendes hervor: Die sechs isomeren Xylenole unterscheiden sich in ihrer keimtötenden Wirkung gegen Bact. coli nur sehr wenig, so daß man in diesem Falle von einem Einfluß der jeweiligen Stellung der Substituenten am Kerne auf die keimtötende Wirkung kaum sprechen kann. Die D. W. G.-Werte schwanken bei einer Einwirkungszeit von 5 Min. nur zwischen 3,8 und 9,7, bei 60 Min. nur zwischen 5,5 und 14,8. Immerhin hat die höchsten Werte bei beiden Versuchszeiten das Xylenol 1:4:2.

Bei den Chlorderivaten finden wir die stärksten Wirkungen. Die D. W. G.-Werte liegen für 5 Min. zwischen 16,6 und 49,4 und für 60 Min. zwischen 9,5 und 71,1, weisen also im Gegensatz zu denen der Xylenole selbst große Schwankungen auf. Am besten wirken die Chlorderivate des Xylenols 1:3:2 (D. W. G. 49,9 und 71,1) und des Xylenols 1:4:2 (D. W. G. 41,6 und 47,4).

Die Bromderivate bleiben in ihrer keimtötenden Wirkung meist hinter den Chlorderivaten zurück und weisen wie diese innerhalb der

Schaubild A.
Keimtötende Wirkung auf *Bact. coli*
in wäßriger Aufschwemmung.

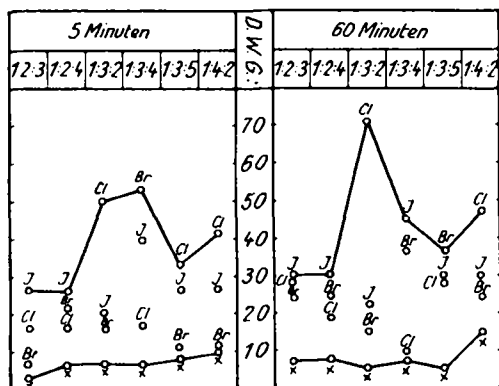


weniger wirksam als die Chlorderivate, aber wirksamer als die Bromderivate. Ihre D.W.G.-Werte schwanken für 5 Min. zwischen 19,8 und 39,6 und für 60 Min. zwischen 22,5 und 45,1. Der Einfluß der Stellung bei den sechs isomeren Jodderivaten ist meist ähnlich derjenigen der isomeren Bromderivate. Die niedrigsten D.W.G.-Werte hat die Jodverbindung des Xylenols 1:3:2, die höchsten, wie bei den Bromderivaten, das Derivat des Xylenols 1:3:4.

Um die Übersicht über die Ergebnisse noch anschaulicher zu gestalten, haben wir in dem Schaubilde B

Schaubild B.

Stärkste und schwächste keimtötende Wirkungen der sechs isomeren Xylenole und ihrer Monohalogenderivate auf *Bact. coli* in wäßriger Aufschwemmung.



jeweils die höchsten und niedrigsten D.W.G.-Werte der sechs isomeren Xylenole und ihrer Monohalogenderivate für die Versuchszeiten von 5 und 60 Min. zusammengestellt. Dabei zeigt sich deutlich, daß die Xylenole selbst die niedrigste keimtötende Wirkung besitzen. Von den Halogenderivaten entfalten bei einer Einwirkungszeit von 5 Min. in drei Fällen die Chlorderivate die höchste keimtötende Wirkung. Zweimal, bei den Xylenolen 1:2:3 und 1:2:4, steht das Jodderivat an der Spitze, einmal schließlich, nämlich bei dem Xylenol 1:3:4, zeigt sich das Bromderivat am wirksamsten. Bei einer Einwirkungszeit von 60 Min. zeigen

sich dreimal die Jodderivate am wirksamsten, zweimal, bei den Xylenolen 1:3:2 und 1:4:2, die Chlorderivate und einmal, bei dem Xylenol 1:3:5, das Bromderivat.

2. Desinfektionsversuche mit *Bacillus typhi* und *Staphylococcus pyogenes aureus*.

Die beiden Xylenole 1:3:2 und 1:4:2, deren Chlorderivate sich gegenüber *Bact. coli* am besten bewährten, haben wir mit ihren Halogenderivaten außerdem auf ihre keimtötende Wirkung gegenüber *Bac. typhi* und *Staphyloc. pyog. aur.* geprüft. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihen sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Sowohl gegenüber *Bac. typhi* wie auch *Staphyloc. pyog. aur.* erwiesen sich die Derivate des Xylenols 1:4:2 erheblich wirksamer als die des Xylenols 1:3:2. Bei *Bact. coli* war das Verhalten gerade umgekehrt.

Von den Halogenderivaten des Xylenols 1:3:2 zeigten die Chlor- und Jodderivate fast die gleiche Wirksamkeit, wobei sich das Chlorderivat etwas überlegen erwies. Bei dem Xylenol 1:4:2 dagegen steht das Jodderivat allein an der Spitze.

Die D.W.G.-Werte betragen bei dem Chlorxylenol 1:3:2 gegenüber *Bac. typhi* 33,3 und 25,0, gegenüber *Staphyloc. pyog. aur.* 25,0 und 14,3. Die D.W.G.-Werte

Tabelle 4.

Keimtötende Wirkung der Xylenole 1:3:2 und 1:4:2 und ihrer Halogenderivate auf *Bacillus typhi* und *Staphylococc. pyog. aur.* in wäßrigen Aufschwemmungen.

(Die Zahlen in den L- und T-Spalten bedeuten molare Verdünnungen.)

Zimmertemperatur (20–21°)		5 Minuten			60 Minuten		
		L	T	D.W.G.	L	T	D.W.G.
Bacillus typhi in wäßriger Aufschwemmung							
Phenol		14,8	11,8	1	21,1	18,8	1
Xylenol 1:3:2	X	99	73	6,2	244	183	9,7
<chem>Cc1cc(O)cc(C)c1</chem>	Cl	470	391	33,3	626	470	25,0
<chem>Cc1cc(O)c(Cl)cc1</chem>	Br	201	161	13,7	402	201	10,7
<chem>Cc1cc(O)c(Br)cc1</chem>	J	248	186	15,8	620	496	26,4
Xylenol 1:4:2	X	91	61	5,2	183	122	6,5
<chem>Cc1cc(O)cc(C)c1</chem>	Cl	1251	939	79,9	2348	1957	104,0
<chem>Cc1cc(O)c(Cl)cc1</chem>	Br	402	201	17,1	603	402	26,9
<chem>Cc1cc(O)c(Br)cc1</chem>	J	1488	1240	105,5	2480	1984	105,5
Staphylococc. pyog. aur. in wäßriger Aufschwemmung							
Phenol		11,8	9,4	1	18,8	16,6	1
Xylenol 1:3:2	X	49	31	3,2	122	98	5,9
<chem>Cc1cc(O)cc(C)c1</chem>	Cl	314	235	25,0	287	235	14,3
<chem>Cc1cc(O)c(Cl)cc1</chem>	Br	39	30	3,2	402	201	12,2
<chem>Cc1cc(O)c(Br)cc1</chem>	J	186	124	13,2	248	186	11,3
Xylenol 1:4:2	X	49	37	3,9	92	61	3,7
<chem>Cc1cc(O)cc(C)c1</chem>	Cl	626	470	49,9	1565	1252	76,1
<chem>Cc1cc(O)c(Cl)cc1</chem>	Br	603	402	42,8	1506	1206	73,3
<chem>Cc1cc(O)c(Br)cc1</chem>	J	992	744	79,1	1984	1860	113,0

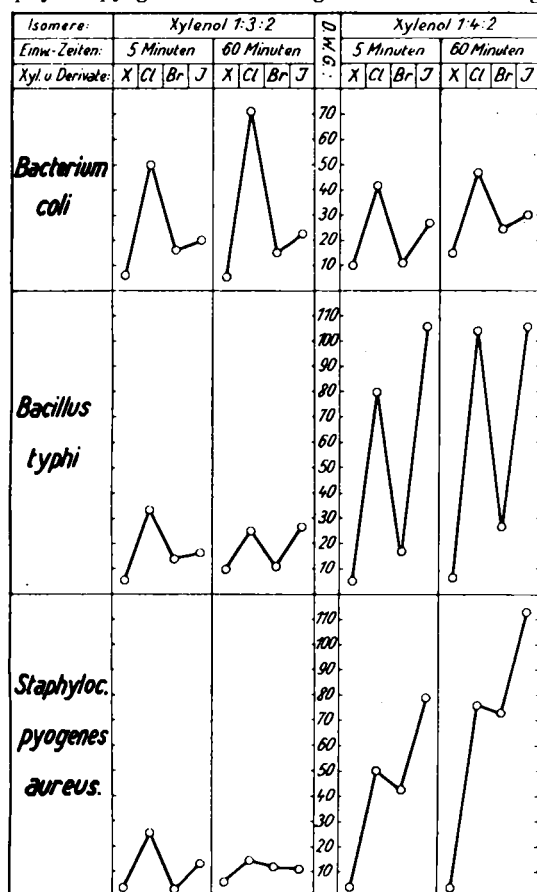
des entsprechenden Jodderivates sind bei *Bac. typhi* 15,8 und 26,4, bei *Staphyloc. pyog. aur.* 13,2 und 11,3.

Das Chlorderivat des Xylenols 1:4:2 zeigt noch eine viel stärkere Wirkung. Gegenüber *Bac. typhi* erreicht es D. W. G.-Werte von 79,9 und 104,0, gegenüber *Staphyloc. pyog. aur.* solche von 49,9 und 76,1. Diese Werte werden noch von denen des Jodderivates übertroffen, die bei *Bac. typhi* 105,0 und 105,0 und gegenüber *Staphyloc. pyog. aur.* 79,1 und 113,0 betragen. Die Bromderivate zeigen die geringste keimschädigende Wirkung dieser Halogenderivate und sind manchmal nicht viel wirksamer als die entsprechende Xylenole selbst.

Auch hier haben wir zur Erhöhung der Anschaulichkeit die D. W. G.-Werte in dem Schaubilde C

Schaubild C.

Keimtötende Wirkung der Xylenole 1:3:2 und 1:4:2 und ihrer Monohalogenderivate auf *Bact. coli*, *Bac. typhi* und *Staphyloc. pyog. aur.* in wäßrigen Aufschwemmungen.



graphisch dargestellt und in diesem zum Vergleich auch noch die gegen *Bacterium coli* erzielten Ergebnisse berücksichtigt.

Die verschiedenen Einflüsse auf die keimtötende Wirkung treten hier deutlich hervor.

Zunächst zeigt sich die verschiedene Empfindlichkeit der drei geprüften Bakterienarten: *Bacterium coli*, *Bacillus typhi* und *Staphylococcus pyogenes aureus*, weniger gegenüber den Xylenolen selbst, als besonders gegenüber den einzelnen Halogenderivaten. Ferner macht sich der Einfluß der Stellungsisomerie bei den Xylenolen 1:3:2 und 1:4:2 sehr deutlich bemerkbar. Während die Derivate des Xylenols 1:3:2 diejenigen des Xylenols 1:4:2 in ihrer Wirksamkeit gegenüber *Bact. coli* etwas übertreffen, wirken sie gegenüber *Bac. typhi* und *Staphyloc. pyog. aur.* erheblich schlechter.

Außerdem macht sich der Einfluß der Eigenart der drei Halogene bemerkbar. Bei den Derivaten des Xylenols 1:3:2 ist fast durchweg das Chlor-

derivat am wirksamsten. Bei den Derivaten des Xylenols 1:4:2 dagegen ist nur gegen *Bact. coli* das Chlorderivat an der Spitze, gegen *Bac. typhi* und *Staphyloc. pyog. aur.* jedoch ist das Jodderivat von der stärksten Wirkung. Das Bromderivat steht überall an dritter Stelle, wie dies auch bei den Derivaten des Xylenols 1:3:2 der Fall ist.

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse der ausgeführten Versuche lassen sich kurz folgendermaßen zusammenfassen:

Die sechs isomeren Xylenole und ihre achtzehn untersuchten Monohalogenderivate zeigen in ihrer keimtötenden Wirkung gewisse Gesetzmäßigkeiten, die sich auf verschiedene Einflüsse zurückführen lassen.

Die sechs Xylenole selbst unterscheiden sich in ihrer keimtötenden Wirkung gegenüber den untersuchten drei Bakterienarten *Bacterium coli*, *Staphylococcus pyogenes aureus* und *Bacillus typhi* nur sehr unwesentlich; immerhin wirkt das Xylenol 1:4:2 am stärksten.

Macht sich also der Einfluß der Stellungsisomerie auf die keimtötende Wirkung bei den Xylenolen selbst kaum bemerkbar, so tritt er bei den Halogenderivaten um so stärker hervor, und zwar in der Weise, daß gegenüber *Bact. coli* von den Chlorderivaten die der Xylenole 1:3:2 und 1:4:2, von den Brom- und Jodderivaten die des Xylenols 1:3:4 am wirksamsten waren, während die Bromderivate, wie auch die Jodderivate des Xylenols 1:3:2 durchweg die geringste Wirkung hatten. Es zeigt sich also die eigenartige Tatsache, daß der steigende Einfluß, den der Eintritt von Halogenen in den Benzolkern auf die keimtötende Wirkung der Xylenole ausübt, je nach der Eigenart der einzelnen Halogene und der Stellung der Xylenolgruppen verschieden ist. Die Stellungsisomerien (1:3:2 und 1:4:2), die beim Eintritt von Chlor sich am günstigsten erwiesen, zeigten sich beim Eintritt von Brom und Jod als wenig oder gar nicht günstig. Dagegen erwies sich die für den Eintritt von Brom und Jod günstigste Isomeriestellung 1:3:4 wiederum ungünstig für den Eintritt von Chlor.

Unabhängig von der Stellungsisomerie und der Eigenart der Halogene machte sich bei der keimtötenden Wirkung noch die verschiedene Empfindlichkeit der einzelnen Bakterienarten bemerkbar. Die Derivate der Xylenole 1:3:2 und 1:4:2 zeigten in ihrer Wirkung gegen *Bact. coli* bei geringer Überlegenheit der Verbindungen 1:3:2 keine wesentlichen Unterschiede, gegen *Bact. typhi* und *Staphyloc. pyog. aur.* waren jedoch die Derivate des Xylenols 1:4:2 denen des Xylenols 1:3:2 bedeutend überlegen. Eine Ausnahme bildet nur das Bromderivat des Xylenols 1:4:2, das gegenüber *Bac. typhi* nicht viel stärker wirkt als das entsprechende Derivat des Xylenols 1:3:2.

Literatur.

1. G. Wirgin, Ztschr. Hyg., Infekt.-Krankh. 46, 149 [1904].
2. H. Bechhold u. P. Ehrlich, Ztschr. physiolog. Chem. 47, 173 [1906].
3. K. Laubenheimer, Phenol und seine Halogenderivate als Desinfektionsmittel, Berlin 1909.
4. H. Bechhold, Ztschr. Hyg., Infekt.-Krankh. 64, 113 [1909].
5. E. Diepolder, Ber. Dtsch. chem. Ges. 42, 2917 [1909].
6. K. Laubenheimer, Ztschr. Hyg., Infekt.-Krankh. 84, 1 [1917].
7. G. Lockemann, Desinfektion 7 II, 32 [1922]; 10, 45 [1925].
8. Ph. Kuhn, Arch. Hygiene 105, 18 [1930].
9. A. Binz u. C. Rühl, u. A. Rost, Biochem. Ztschr. 223, 249 [1930].
10. A. Binz u. C. Rühl, Klin. Wochenschr. 9, 2297 [1930].
11. A. Binz u. G. Wilke, Biochem. Ztschr. 241, 256 [1931].
12. A. Binz u. H. Maier-Bode, ebenda 257, 351 [1933]. [A. 31.]