

keln bewirkt; die Strömungsdoppelbrechung²²⁾ und besonders die von *Schindewolf* entdeckte Anisotropie²³⁾ der elektrolitischen Leitfähigkeit strömender Polyphosphat-Lösungen.

Alle diese Beobachtungen liefern Beweise dafür, daß die hochmolekularen Polyphosphate zur Gruppe der Polyelektrolyte zu zählen und ihre Anionen kettenförmig gebaut, also Fadenmolekeln sind.

IV. Die vernetzten Polyphosphate

Über diese Stoffgruppe liegen bisher nur erste Beobachtungen und Hinweise von *Saini*, *Pfanstiel* und *Iler*²¹⁾ und von *Strauss*, *Smith* und *Wineman*⁸⁾ vor, die darauf hindeuten scheinen, daß die Vernetzungsstellen zwischen den Polyphosphat-Ketten hydrolytisch leicht aufgespalten werden, wobei sich dann Gemische von gewöhnlichen Polyphosphaten bilden, deren mittlerer Kondensationsgrad von dem Vernetzungsgrad abhängen muß. Vertreter dieser Klasse der vernetzten Polyphosphate bilden sich — aber keinesfalls unbedingt und immer — bei der thermischen Entwässerung saurer Phosphate bei Gegenwart eines mehr oder weniger großen Überschusses an Phosphorsäure.

²¹⁾ J. R. van Wazer, M. Goldstein u. E. Faber, J. Amer. chem. Soc. 75, 1563 [1953].

²²⁾ U. Schindewolf, Z. physik. Chem., N. F. 1, 129, 134 [1954].

V. Physiologische Eigenschaften kondensierter Phosphate

Schon seit langem ist bekannt, daß sowohl rein anorganische kondensierte Phosphate als auch organische Derivate kondensierter Phosphorsäuren bzw. deren Salze in lebenden Zellen vorkommen und darin eine, für die Lebensvorgänge bisher noch kaum übersehbar wichtige Rolle spielen. Die Adenosintriphosphorsäure ist einer der wichtigsten und bekanntesten Vertreter dieser Stoffgruppe.

Bisher hat die Isolierung und Reindarstellung der anorganischen kondensierten Phosphate aus dem Zellinhalt so große Schwierigkeiten bereitet, daß man über ihre Konstitution und Zugehörigkeit zu einer der eben genannten Gruppen noch keine Angaben machen konnte.

*Mattenheimer*²⁴⁾ zeigte, daß die enzymatische Spaltung der verschiedenen Typen von kondensierten Phosphaten eine vom Bautypus des Phosphates abhängige Eigenschaft ist und daß manche phosphatatisch wirkende Enzyme, die sogenannten Phosphatasen, spezifisch auf die einzelnen Phosphat-Typen ansprechen.

Eingeg. am 10. Januar 1955 [A 634]

²⁴⁾ H. Mattenheimer, Naturwiss. 40, 530 [1953].

Phenolische Desinfektionsmittel mit mehreren halogenierten Benzolkernen

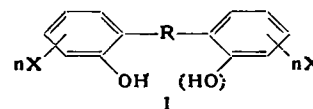
Von Prof. Dr. D. JERCHEL und Dr. H. OBERHEIDEN

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Mainz und dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung Heidelberg, Institut für Chemie

Phenolische Desinfektionsmittel mit mehreren (in der Regel zwei) halogenierten Benzolkernen sind heute in weitem Umfang an die Stelle der einfachen Phenole und deren Abkömmlinge getreten. Man findet sie in zahlreichen Produkten der Desinfektions-, Körperpflege- und Reinigungsmittelindustrie. Die vorliegende Zusammenstellung beschäftigt sich mit der Synthese sowie dem Zusammenhang zwischen Wirkung gegen Mikroorganismen und der Konstitution dieser Körper. Sie zeigt weiter die Vielfalt der unter dem Thema zu nennenden Verbindungen.

Einfache Phenole und ihre Abkömmlinge wurden schon seit langem zur Desinfektion benutzt. *Bechhold* und *Ehrlich*¹⁾ stellten 1906 eine Untersuchung über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Desinfektionswirkung an, in die außer einfachen Phenolen auch eine Reihe von phenolischen Substanzen mit mehreren halogenierten Benzolkernen einbezogen wurden. Etwa 20 Jahre später erlangten derartige mehrkernige Körper Bedeutung als Schädlingsbekämpfungsmittel²⁾. Aus diesen Verbindungen konnten in der Folgezeit durch mannigfache Konstitutionsänderungen die bisher wirksamsten phenolischen Desinfektionsmittel entwickelt werden. Ihnen allen gemeinsam sind zwei (evtl. auch mehr) Benzolkern, von denen mindestens einer halogeniert ist und die durch ein Brückenglied verbunden sind. Die wirksamsten Vertreter tragen in o-Stellung zu dieser Bindung ein oder zwei phenolische OH-Gruppen. Formel I gibt die allgemeine Konstitution der wichtigsten hier zu beschreibenden Stoffe wieder. Darunterstehend sind unter der Bezeichnung R eine Reihe von Brückengliedern aufgeführt.

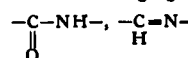
Heute sind solche Verbindungen unter den verschiedenen Handelsnamen bekannt geworden und kommen in zahlreichen technischen Produkten, besonders in Seifen,



X = Cl, Br, Alkyl

R = —CH₂—, —S—, —O—, —C(=O)—C(=O)—, —C(=O)—CH=CH—,

n = 1–4



Desinfektionszubereitungen, Körperpflege- und Reinigungsmitteln in den Handel. Daneben kann man die Fähigkeit dieser Verbindungsgruppe, auch bei Schädlingen, z. B. Pilzen und Motten, wirksam zu sein, sowohl in der Heilkunde als auch für den Schutz von Textilien, Pelzwerk und vielen anderen Materialien ausnutzen.

In diesem zusammenfassenden Bericht sind zum Teil mikrobiologische Ergebnisse aus der Literatur auswählend und zusammenfassend aufgeführt, zum anderen zahlreiche im eigenen Laboratorium unter standardisierten Testbedingungen (Nährboden: Bouillon; Ablesung nach 24 h) erhaltene Wirkungswerte zur Beurteilung verwendet worden.

¹⁾ H. Bechhold u. P. Ehrlich, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 47, 173 [1906].

²⁾ I.G.-Farbenindustrie A.G., DRP. 503256 (Frdl. 17, 2103, Chem. Zbl. 107 II, 2331 [1930]) und Zusatzpatente 506989, 513387, 513388; B. T. Bush Inc., USP. 2250480 (Chem. Abstr. 35, 7120³⁾).

Einfache Phenole

An die Spitze sei eine Reihe von einfachen Phenolen gestellt. Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, daß die Einführung von Halogenen oder Alkyl-Resten in die Molekel zur Erhöhung, eine Carboxyl-Gruppe zu einer Verminderung der Wirkung bei Staphylokokken führt. Ähnliche Ergebnisse sind seit langem auch für andere grampositive Bakterienarten bekannt^{1, 2)}. Am wirksamsten sind halogenierte Kresole, Xylenole⁴⁾ und Chlorthymol.

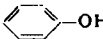
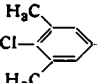
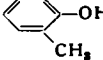
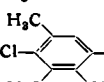
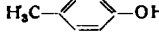
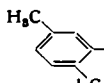
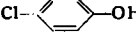
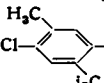

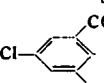
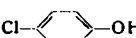
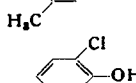
Substanz	Grenzwerte der vollständigen Hemmung bei <i>Staph. aureus</i> 511	Substanz	Grenzwerte der vollständigen Hemmung bei <i>Staph. aureus</i> 511
	1 : 1100		1 : 11 000
	1 : 1950		1 : 21 000
	1 : 1870		1 : 8050
	1 : 1700		1 : 51 000
	1 : 5100		1 : 1700
	1 : 5100		
	1 : 11 000		

Tabelle 1. Einfache Phenole

Ein deutliches Absinken der Wirkung wird bei Phenolen, die eine oder mehrere Methylol-Gruppen als Substituenten enthalten, festgestellt (Tab. 2).

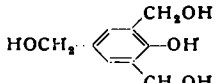
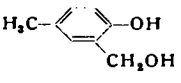
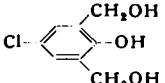
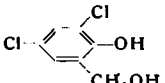
Substanz	Grenzwerte der vollständigen Hemmung bei <i>Staph. aureus</i> 511
	< 1 : 1100
	1 : 1100
	1 : 1100
	1 : 1100

Tabelle 2. Einfache Phenolalkohole⁵⁾

Dioxydiphenylmethane

Ein wesentlicher Fortschritt in bezug auf die bakterielle Aktivität ist nun durch die Verdoppelung der Molekel zu erreichen. Hierdurch verschwindet auch der für die einfachen Phenole charakteristische und für die Verwendung hinderliche Geruch. Aufbauend auf den Erfahrungen

¹⁾ C. M. Suter, Chem. Reviews 28, 269 [1941].

²⁾ J. Gemmel, Mfg. Chem. 23, 63 [1952].

³⁾ Diese Verbindungen verdanken wir der Freundlichkeit von Doz. Dr. Kämmerer.

bei einfachen Phenolen sind eine Reihe von Dioxy-diphenylmethan-Derivaten mit OH-Gruppen in verschiedener Stellung zur verknüpfenden Methylen-Gruppe sowie Halogenen und Alkyl-Resten in beiden Benzolkernen synthetisiert worden.

Setzt man Phenole oder ihre Homologen in saurem Medium (H_2SO_4 ; HCl) mit Formaldehyd²⁾ oder auch Paraformaldehyd³⁾ bei Zimmertemperatur um, oder läßt man Phenolalkohole bzw. Phenolchlormethyl-Verbindungen mit Phenolen reagieren²⁾, so entstehen die gewünschten Dioxydiphenylmethane. Halogenierte derartige Verbindungen lassen sich einerseits aus den betreffenden halogenierten Phenolen analog darstellen, andererseits sind sie durch Halogenierung des fertigen Dioxydiphenylmethans zugänglich⁷⁾.

Dioxy-diphenylmethan-Derivate mit OH-Gruppen in p-Stellung zur CH_2 -Brücke sind von Bechhold und Ehrlich¹⁾ bei Diphtheriebakterien geprüft worden (Tab. 3).

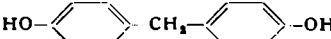
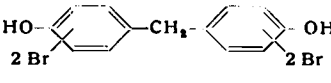
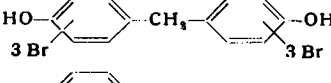
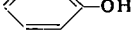
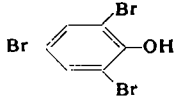
Substanz	Abs. Wirkung im Mittel*) bei <i>Bact. diphtheriae</i>
	1 : 8000
	1 : 80000
	< 1 : 80000
	1 : 800
	> 1 : 10000

Tabelle 3

Dioxy-diphenylmethane mit OH-Gruppen in p-Stellung zum Brückenglied¹⁾

*) Abs. Wirkung = höchste Verdünnung eines Desinficiens, in der es noch entwicklungshemmend wirkt¹⁾.

Sie zeigen gegenüber dem mitaufgeführten einfachen Phenol einen erheblichen Wirkungsanstieg. In gleicher Weise vervielfacht sich die Wirkung beim Vergleich von 2-Isopropyl-5-methyl-phenol (Thymol) mit 2,2'-Dimethyl-4,4'-dioxy-5,5'-diisopropyl-diphenylmethan⁸⁾ (Tab. 4). Die Verwendung ähnlicher Körper als Mottenschutzmittel ist ebenfalls beschrieben worden⁹⁾.

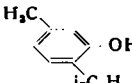
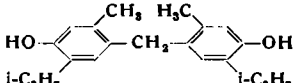
Substanz	Grenzwerte der vollständigen Hemmung bei <i>Staph. aureus</i> 511
	1 : 8050
	1 : 51 000

Tabelle 4

Wirkungsvergleich eines einfachen Phenols mit einem 4,4'-Dioxydiphenylmethanderivat

¹⁾ B. T. Bush Inc., USP. 2435593 (Chem. Abstr. 42, 2732a).

²⁾ I.G.-Farbenindustrie A.G., DRP. 544293 (Chem. Zbl. 103 I, 3015 [1932]); hier werden Verbindungen beschrieben, die schon Halogene tragen, deren Halogengehalt jedoch nachträglich erhöht wurde.

³⁾ Dargestellt nach H. v. Euler u. G. Holmberg, Kunststoff-Techn. u. Kunststoff-Anwend. 10, 62 [1940] (Chem. Zbl. 111 II, 1216 [1940]).

⁴⁾ I.G.-Farbenindustrie A.G., Österr. P. 124284 (Chem. Zbl. 102 II, 3175 [1931]).

Ist die p-Stellung eines als Ausgangsmaterial verwendeten einfachen Phenols durch Substitution verschlossen, dann tritt die CH₂-Brücke bei der Synthese mit Formaldehyd in die o-Stellung zur phenolischen OH-Gruppe ein. Unter den so entstehenden Verbindungen befinden sich die heute meist verwendeten Desinfektionsmittel des hier beschriebenen Typs. Tabelle 5 gibt eine Zusammenstellung ihrer wichtigsten Vertreter.

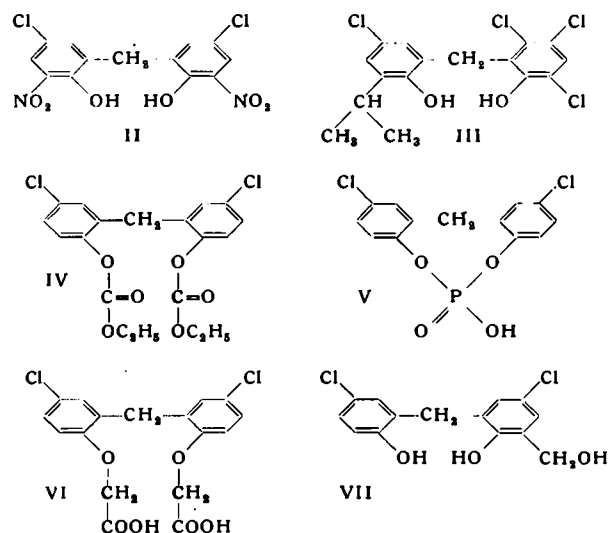
Substanz	Grenzwerte der vollständigen Hemmung bei		Handelsbezeichn. u. a.
	<i>Staph. aureus</i> 511	<i>B. coli</i> Ze 50/H	
	1 : 170 000	1 : 17 000	G ₄
	—	—	G ₆
	1 : 1700 000	1 : 51 000	Hexachlorophen, G ₁₁
	1 : 1100 000	< 1 : 1100	—

Tabelle 5
Substituierte o,o'-Dioxy-diphenylmethane

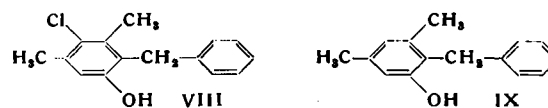
Aus ihr ist ersichtlich, daß die Wirkung gegenüber Staphylokokken und *Coli*-Bakterien im Verdünnungstest mit wachsendem Chlor-Gehalt ansteigt. Ersetzt man vier Halogene im Hexachlor-dioxydiphenylmethan durch Alkyl-Reste, dann hemmt die entstandene Verbindung das grampositive Bakterium wohl noch in gleicher Größenordnung, den gramnegativen Erreger jedoch weitaus weniger. Weiter ergibt ein Vergleich mit der in Tabelle 4 aufgeführten Dithymol-Verbindung mit p-ständigen OH-Gruppen, daß die Parastellung wesentlich ungünstiger für die Wirkung ist.

Zahlreiche Substanzen, welche mit den in Tab. 5 angeführten nahe verwandt sind, können als Desinfektionsmittel und zur Schädlingsbekämpfung verwendet werden. Dies sind u. a. Verbindungen, die in den Benzolkernen in verschiedener Anordnung an Stelle oder neben Chlor die Halogene Brom^{2, 7, 11, 12, 13, 14, 15}), Jod¹¹) oder Fluor¹⁶) tragen, sowie solche, die durch zwei weitere OH-Gruppen in 6,6'-Stellung²) substituiert sind, andere mit Nitro-Gruppen (II)¹⁷) oder verschiedenen Alkyl-Resten^{18, 19, 20}) z. B. III. Weiter sind wirksame Substanzen mit veresterten (z. B. Kohlensäureester (IV) und Phosphorsäureester (V)²¹) oder verätherten phenolischen OH-Gruppen (z. B. 2,2'-Diphenoxy-essigsäure-5,5'-dichlor-

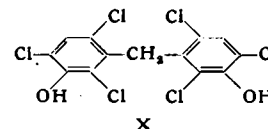
diphenylmethan (VI)²²)) bekannt geworden. Ferner zeigen auch halogenierte Dioxy-diphenylmethan-carbinole^{18, 23}), so die Verbindung VII, Desinfektionswirkung.



Es sind auch gegen Bakterien wirksame Diphenylmethane beschrieben, die nur in einem Phenylkern eine^{24, 25, 27, 28}) oder mehrere²⁶) OH-Gruppen tragen. Durch Alkyl-Reste und Halogene können sie in diesem oder in beiden Kernen substituiert sein. Als Beispiele²⁴) seien die Verbindungen VIII und IX hier angeführt.



Neben p,p'- und o,o'-Dioxy-diphenylmethanen werden auch halogenierte m,m'-Dioxy-diphenylmethane genannt²⁹). Diesem Typ entspricht die Verbindung X²⁹).



Dioxydiphenyläther und -sulfide

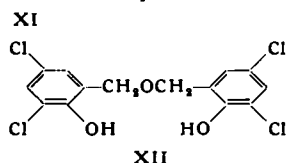
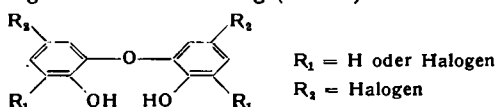
An die Stelle der CH₂-Brücke in den Diphenylmethan-Derivaten können auch Sauerstoff, eine Methylenäther-Gruppe und ein bzw. mehrere Schwefel-Atome zwei Benzolkerne verbinden.

In diesem Zusammenhang sind substituierte Dioxydiphenyläther der allgemeinen Formulierung XI bekannt geworden³⁰). Nach Zinke und Ziegler³¹) kann man ferner aus den entsprechenden Phenolalkoholen durch Erhitzen auf 130–140 °C unter Wasserabspaltung halogenierte Dioxydibenzyläther (XII) erhalten. Die Gegenüberstellung der Wirksamkeit einer Substanz mit OH-Gruppen in o,o'-Stellung zur Methylenäther-Gruppe und

¹⁰) Dow Chemical Co., USP. 2503207 (Chem. Abstr. 44, 6883h).
¹¹) H. J. Florestano, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 90, 238 [1949], Allied Lab. Inc., USP. 2597717 (Chem. Abstr. 47, 7542g), s. a. H. Oberheiden, Diss. Mainz 1954.
¹²) B. T. Bush Inc., EP. 557097 (Chem. Abstr. 39, 2295³).
¹³) H. J. Florestano u. M. E. Bahler, J. Am. Pharm. Assoc. 42, 576 [1953].
¹⁴) Ein Oktachlor-o,o'-dioxydiphenylmethan wird bei B. T. Bush Inc. (L. M. Jackson), EP. 557097 (Chem. Abstr. 39, 2295³) beschrieben.
¹⁵) B. T. Bush Inc., USP. 2353725 (Chem. Abstr. 39, 1177⁴).
¹⁶) I. G.-Farbenindustrie A.G., DRP. 535 151, Zus. z. DRP. 530 219 (Chem. Zbl. 103 I, 3012 [1932]), EP. 335 547 (Chem. Zbl. 102 II, 795 [1931]).
¹⁷) Allied Lab. Inc., USP. 2615052 (Chem. Abstr. 47, 9359f).
¹⁸) I. G.-Farbenindustrie A.G., Schw. P. 148 290 (Chem. Zbl. 103, I, 841 [1932]).
¹⁹) Dow Chem. Co., EP. 669 797 (Chem. Abstr. 46, 8813g), EP. 676 859 (Chem. Abstr. 47, 5448e).
²⁰) Bristol Lab. Inc., USP. 2632 775 (Chem. Abstr. 47, 7167i).
²¹) H. Oberheiden, Dipl.-Arbeit Mainz 1952.

²²) Allied Lab. Inc., USP. 2565 171 (Chem. Abstr. 46, 3082c).
²³) Allied Lab. Inc., USP. 2590 816 (Chem. Abstr. 47, 1190g).
²⁴) E. Klarmann, L. W. Gates u. V. A. Shternow, J. Amer. chem. Soc. 54, 3315 [1932]; Lehn u. Fink Inc., Schw. P. 174 211 (Chem. Zbl. 106, II 2405 [1935]).
²⁵) I. G.-Farbenindustrie A.G., Can. P. 314 595 (Chem. Zbl. 105 II, 120 [1934]). In diesem Patent sind Substanzen als Schutzmittel gegen Insekten erwähnt, die zusätzlich noch Sulfonsäure-Gruppen tragen.
²⁶) E. Klarmann u. J. v. Wowern, J. Amer. chem. Soc. 57, 605 [1929].
²⁷) British Drughouse Ltd., EP. 667 403 (Chem. Abstr. 47, 612e).
²⁸) Lehn u. Fink Inc., USP. 1926 873 und 1926 874 (Chem. Zbl. 105 I, 83 [1934]).
²⁹) I. G.-Farbenindustrie A.G., DRP. 548 822 (Chem. Zbl. 103 II, 799 [1932]).
³⁰) I. G.-Farbenindustrie A.G., DRP. 569 726 (Chem. Zbl. 104 I, 3669 [1933]), DRP. 628 792 (Chem. Zbl. 107 II, 821 [1936]).
³¹) A. Zinke u. E. Ziegler, Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 1729 [1941].

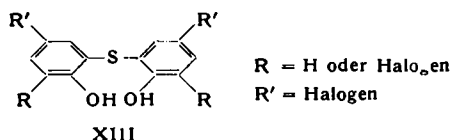
einer solchen mit OH-Gruppen in p,p' zeigt ebenso wie bei den Diphenylmethan-Derivaten eine deutliche Bevorzugung der erstgenannten Verbindung (Tab. 6).



Substanz	Grenzwerte der vollständigen Hemmung bei <i>Staph. aureus</i> 577
2,2'-Dioxy-3,3',5,5'-tetrachlor-dibenzyläther	1 : 184000
3,3',5,5'-Tetrachlor-4,4'-dioxy-dibenzyläther	1 : 5100

Tabelle 6
Dioxydibenzyläther⁴⁾

Aus substituierten Phenolen, Zinkchlorid und Phenylschwefelchloriden³²⁾ oder aus einfachen Dioxydiphenylsulfiden durch Substitution³³⁾ sowie aus dem entsprechenden Phenol mit Schwefeldichlorid³⁴⁾ in Gegenwart von Aluminiumchlorid³⁵⁾ entstehen Dioxydiphenylsulfide (XIII).



Mit dieser Verbindungsgruppe haben sich u. a. *Marsh* und *Butler*³⁶⁾ sowie *Pfleger*, *Schraufstätter*, *Gehringer* und *Sciuk*³²⁾ eingehend beschäftigt. Die wirksamste Substanz der Reihe ist 2,2'-Dioxy-3,3',-5,5'-tetrachlor-diphenylsulfid³⁶⁾). Für Staphylokokken liegt ihr Grenzwert der vollständigen Hemmung bei 1:1100000, für *Coli*-Bakterien bei

Substanz	Hemmwirkung bei <i>Staph. aureus</i> ³²⁾
	1 : 10000
	1 : 80000
	1 : 640000
	1 : 320000
	1 : 80000
	1 : 160000

Tabelle 7

Dioxydiphenyl-sulfide, -disulfide, -trisulfide, -sulfoxyde und -sulfone

1:17000. Die auf dem Wege über S_2Cl_2 ³⁷⁾ bzw. S_2Cl_4 und Schwefel³⁸⁾ durch Reaktion mit Phenol darstellbaren Dioxy-diphenyl-disulfide und -trisulfide zeigen die in Tab. 7 angeführten Aktivitäten.

Auch hier sind wieder die Verbindungen mit OH-Gruppen in p,p'-Stellung am schwächsten wirksam. In der Tabelle ist auch ein Sulfoxyd und ein Sulfon verzeichnet. Solche Sulfoxyde werden aus Phenolen durch Reaktion mit Thionylchlorid in Anwesenheit von Aluminiumchlorid³⁹⁾ dargestellt, oder auch aus den Sulfiden mit Wasserstoffperoxyd in Eisessig bei 25 °C. Die Sulfone kann man aus Sulfiden oder Sulfoxyden mit Kaliumpermanganat⁴⁴⁾ oder Wasserstoffperoxyd in Eisessig gewinnen.

Salicile und Chalkone

Die Gruppe der halogenierten Salicile (I, $R = -C(=O)-C(=O)-$) wurde von *R. Kuhn* und Mitarbeitern^{40, 41, 42, 43, 44)} eingehend studiert. Diese Verbindungen gewinnt man aus den entsprechenden halogenierten Methoxybenzaldehyden durch Benzoinkondensation, anschließende Dehydrierung und Abspaltung der Methyl-Gruppen mittels Aluminiumchlorid⁴⁰⁾. Weiter gelingt die Darstellung aus Salicyl durch Halogenierung, z. B. unter Verwendung von Chlor⁴¹⁾ oder Dichloramin T⁴²⁾. Eine Reihe dieser Verbindungen und ihre Wirksamkeiten bei Staphylokokken gibt Tabelle 8 wie-

Substanz	Totale Hemmung bei <i>Staph. aureus</i> ⁴⁰⁾
	1 : 31000
	1 : 250000
	1 : 122000
	1 : 166000
	1 : 625000
	1 : 625000
	1 : 310000
	1 : 625000
	1 : 310000
	1 : 310000

Tabelle 8. Halogenierte Salicile

³²⁾ *R. Pfleger, E. Schraufstätter, F. Gehringer u. J. Sciuk, Z. Naturforsch. 4b, 344 [1949].*

³³⁾ *I.G.-Farbenindustrie A.G., DRP. 568944 (Chem. Zbl. 104 1, 2280 [1933]).*

³⁴⁾ *F. Dunning, B. Dunning u. W. E. Drake, J. Amer. chem. Soc. 53, 3466 [1931]; vgl. G. Tassinari, Gazz. chim. ital. 17, 83 [1887]; 79, 343 [1889]; 20, 362 [1890]; Referate: Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 210, 323-24 [1887]; 22, 330 [1889]; 23, 490 [1890].*

³⁵⁾ *I.G.-Farbenindustrie A.G., DRP. 583055 (Chem. Zbl. 104 11, 3883 [1933]).*

³⁶⁾ *P. B. Marsh u. M. L. Butler, Ind. Engng. Chem. 38, 701 [1946].*

^{*)} Handelsname: Actamer (Monsanto Chem. Co.).

³⁷⁾ *I.G.-Farbenindustrie A.G., EP. 274425, F. P. 635973 (Chem. Zbl. 100 1, 433 [1929]).*

³⁸⁾ *M. Richter, Ber. dtsh. chem. Ges. 49, 1024 [1916].*

³⁹⁾ *M. Gazdar u. S. Smiles, J. chem. Soc. [London] 97, 2248 [1910]; diese Autoren gewinnen die Sulfide durch Reduktion der Sulfoxyde.*

⁴⁰⁾ *R. Kuhn, L. Birkofer u. E. F. Möller, Ber. dtsh. chem. Ges. 76, 900 [1943].*

⁴¹⁾ *R. Kuhn u. L. Birkofer, Chem. Ber. 84, 662 [1951].*

⁴²⁾ *R. Kuhn u. H. R. Hensel, Chem. Ber. 85, 72 [1952].*

⁴³⁾ *E. F. Möller u. C. Knoevenagel, Klinische Wochr. 27, 489 [1949].*

⁴⁴⁾ *s. a. J. Finkelstein u. S. H. Linder, J. Amer. chem. Soc. 71, 1010 [1949].*

der. Man sieht, daß Tetrahalogen-Verbindungen sehr viel wirksamer sind als Dihalogen-Verbindungen. Die Art des Halogens ist ohne Einfluß. Der Übergang zu Hexahalogen-Körpern bringt keine Steigerung der bakteriellen Aktivität mehr mit sich.

In diesem Zusammenhang seien auch die von Schraufstättler⁴⁵⁾ bearbeiteten Dibromdialkylresorcile erwähnt, welche durch Bromierung der entsprechenden Dialkylresorcile erhalten werden. Diese entstehen aus Alkylresorcin durch Dicyan-Synthese mit Aluminiumchlorid als Kondensationsmittel^{45, 46)}. Gegenüber Staphylokokken ergeben sich die in Tabelle 9 aufgeführten Wirkungen. Die Aktivität dieser Körper ist abhängig von der Länge der Alkyl-Reste und steigt bis Butyl an.

Substanz	Wirksamkeit bei <i>Staph. aureus</i> ⁴⁵⁾
R = C ₂ H ₅	1 : 10000
R = C ₃ H ₇	1 : 10000
R = C ₄ H ₉	1 : 40000
R = C ₆ H ₁₃	1 : 40000

Tabelle 9
Halogenierte Resorcile

Vom gleichen Autor⁴⁷⁾ sind auch die halogenierten Chalkone (I, R = $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{CH}=\text{CH}-$) dargestellt worden⁴⁸⁾. Durch Kondensation von halogenierten Salicylaldehyden mit halogenierten Oxyacetophenonen in Alkohol in Anwesenheit von Alkali⁴⁹⁾ können diese Verbindungen erhalten werden. Auf diesem Weg sind auch Oxychalkone mit Nitrogruppen zugänglich, deren Reduktion mit Raney-Nickel zu entsprechenden Aminoverbindungen führt⁵⁰⁾. Ein weiteres Verfahren, daß sich auf der Friedel-Crafts-Reaktion aufbaut und von Zimtsäurechloriden und Phenoläthern ausgeht⁵¹⁾, führt ebenfalls in diese Körperklasse.

In Tabelle 10 werden einige dieser Verbindungen aufgeführt. Bei der Gegenüberstellung der unhalogenierten Chalkone mit o,o'- und p,p'-ständigen OH-Gruppen erweist sich, wie auch schon bei den Diphenylmethanen und den

Substanz	Hemmwirkung bei <i>Staph. aureus</i> ⁴⁷⁾
	1 : 640 000
	1 : 480 000
	1 : 320 000
	1 : 60 000
	1 : 15 000

Tabelle 10
Halogenierte Chalkone

⁴⁵⁾ E. Schraufstättler, Chem. Ber. 81, 235 [1948].

⁴⁶⁾ H. Knoblauch u. E. Schraufstättler, Chem. Ber. 81, 224 [1948].

⁴⁷⁾ E. Schraufstättler u. S. Deutsch, Z. Naturforsch. 3b, 163 [1948].

⁴⁸⁾ E. Schraufstättler u. S. Deutsch, Chem. Ber. 81, 489 [1948].

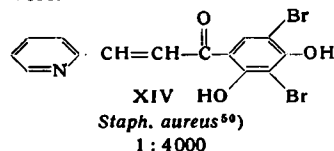
⁴⁹⁾ Vgl. auch H. Bablich u. St. v. Kostanecki, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 233 [1896].

⁵⁰⁾ R. Kuhn u. H. R. Hensel, Chem. Ber. 86, 1333 [1953].

⁵¹⁾ F. Stockhausen u. L. Gattermann, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 3535 [1892].

Dibenzyläthern festgestellt, diejenige Verbindung als wirksamer, welche die OH-Gruppen in den Orthostellungen trägt. Halogenierung führt auch hier wieder zur Wirksamkeitserhöhung. Diese ist in dem von der Aldehyd-Komponente herrührenden Benzolkern für die Wirkung wesentlicher als entsprechende Substitution im anderen Kern.

Kuhn und Hensel⁵⁰⁾ beschreiben die Darstellung von 2-Aza-chalkonen. Aldehyde der Pyridin-Reihe, so z. B. Pyridin-2-aldehyd, 6-Methylpyridin-2-aldehyd oder Chinolin-2-aldehyd, reagieren mit chlorierten oder bromierten 2-Oxyacetophenonen in alkoholischer Lösung bei 30–35 °C auf Zusatz von verd. Natronlauge unter Bildung dieser Verbindungen. Formel XIV zeigt einen Vertreter dieser Verbindungsklasse.



Derivate der Salicylsäure und des Salicylaldehyds

In neuerer Zeit werden die halogenierten Abkömmlinge

der Salicylsäure (I, R = $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{NH}-$) und des Salicylaldehyds (I, R = $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{N}-$) besonders eingehend untersucht.

Aufbauend auf das p-Chloranilid der Salicylsäure⁵²⁾ ist eine große Reihe solcher Anilide mit 1 bis 5 Chlor-, Brom-, Jod-, Fluor- oder Rhodan-Substituenten synthetisiert und bakteriologisch geprüft worden. Die Anilide^{53, 54, 55, 56)} werden entweder aus den Säurechloriden der Salicylsäuren, den Anilinen und PCl₅ in siedendem Toluol⁵⁴⁾ oder durch Halogenierung von Salicylsäureanilid⁵⁴⁾ dargestellt. Es liegen Testergebnisse für eine außerordentlich große Zahl von substituierten Aniliden vor, so daß wir uns auf einige besonders charakteristische Fälle beschränken wollen.

	Absolute Wachstumshemmung gegen	
	<i>Staph. aureus</i>	<i>Esch. coli</i>
5-Chlor-	1 : 100 000–200 000	1 : 10 000
3-Chlor-	1 : 200 000	1 : 2000
3,5-Dichlor-	1 : 200 000	1 : 1000
-4'-chlor	1 : 500 000	1 : 2000
-4'-brom	1 : 200 000	1 : 5000
-2',4'-dichlor	1 : 200 000	1 : 2000
-2',5'-dichlor	1 : 50 000	< 1 : 1000
5-Chlor -2'-chlor	1 : 500 000–1 000 000	1 : 10 000–20 000
5-Brom -2'-brom	1 : 500 000–1 000 000	1 : 10 000
3-Chlor -2'-chlor	1 : 500 000	1 : 2000
5-Chlor -4'-brom	1 : 1 000 000–2 000 000	1 : 20 000
5-Brom -4'-brom	1 : 1 000 000	1 : 20 000
5-Brom -4'-chlor	1 : 8 000 000–10 000 000	1 : 20 000
5-Fluor -4'-fluor	1 : 20 000	1 : 1000
5-Chlor -4'-fluor	1 : 500 000	1 : 20 000
5-Rhodan -4'-chlor	1 : 200 000	1 : 10 000

Tabelle 11
Halogenierte Salicylsäureanilide⁵⁷⁾

Die Tabelle 11 zeigt Ergebnisse mit nur zwei Halogenen tragenden Aniliden, entnommen einer Arbeit von Kraushaar⁵⁷⁾. Tabelle 12 gibt eine Gegenüberstellung von Aniliden mit mehr als zwei Halogenen nach eigenen Testergebnissen.

⁵²⁾ R. G. Fargher, L. D. Galloway u. M. E. Probert, J. Textile Inst. 21, 245 T [1930].

⁵³⁾ N. W. Hirwe, G. V. Jadhav u. D. R. Sukhtankar, J. Indian chem. Soc. 16, 281 [1939].

⁵⁴⁾ BASF Ludwigshafen, DP.-Anm. B 16360 (120) [1951].

⁵⁵⁾ Knoll AG., DP.-Anm. K 11665 (120) [1951].

⁵⁶⁾ J. R. Geigy S. A., Belg. P. 516573 [1952].

⁵⁷⁾ A. Kraushaar, Arzneimittelforsch. 4, 548 [1954].

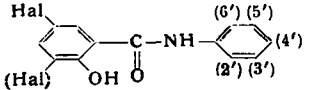
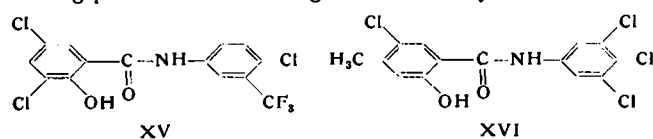
	Grenzwerte der vollständigen Hemmung bei	
	Staph. aureus 511	B. coli Ze 50/H
3,5-Dichlor-salicylsäure-2',4'-dichloranilid	1 : 1 100 000	1 : 17 000
3,5-Dichlor-salicylsäure-4'-chloranilid	1 : 2 750 000	1 : 27 500
3,5-Dichlor-salicylsäure-3',4'-dichloranilid	1 : 4 400 000	1 : 27 500
3,5-Dibrom-salicylsäure-2',4'-dichloranilid	1 : 1 320 000	1 : 13 200
3,5-Dibrom-salicylsäure-3',4'-dichloranilid	1 : 2 460 000	1 : 15 400
5-Chlor-salicylsäure-3',4'-dichloranilid*)	1 : 8 600 000	1 : 1 350

Tabelle 12
Halogenierte Salicylsäureanilide

Aus diesen Zusammenstellungen ergibt sich, daß die Wirkung der Anilide gegenüber Staphylokokken bei der Einführung von Halogen ebenso wie bei den anderen hier beschriebenen Reihen zunimmt. Man kann hier jedoch schon mit je einem Halogen in jedem Ring zu optimal wirksamen Körpern kommen. Insbesondere ist dies dann der Fall, wenn eine Halogen-Substitution in 5-Stellung des Salicylsäure-, die andere in 4-Stellung des Anilin-Teils erfolgt. Ob Chlor oder Brom verwendet wird, ist nicht von großer Bedeutung. Diejenigen Verbindungen, welche drei Halogene tragen, sind alle sehr gut wirksam. Weitere Erhöhung des Halogen-Gehaltes hat keine Aktivitätssteigerung mehr zur Folge.

Anders liegen die Verhältnisse bei *Coli*-Bakterien. Hier zeigen schon einfache, von der 5-Chlor- oder 5-Bromsalicylsäure sich ableitende Anilide die höchsten in der Gruppe erreichbaren Hemmwerte. In zahlreichen Fällen führt weitere Einführung von Halogen zum Absinken der Aktivitäten.

Aus der großen Zahl weiterer bei Bakterien wirksamen Anilide seien noch diejenigen erwähnt (z. B. XV und XVI), bei denen Alkyl-Gruppen oder auch eine CF_3 -Gruppe im Anilin-Teil vorhanden sind⁵⁹). Weiter wurden auch Umsetzungsprodukte von halogenierten Salicylsäuren mit



Oxyanilinen bekannt^{54, 58}). Diese Verbindungen kann man ebenso wie die Anilide aus den Salicylsäurechloriden durch Umsetzung mit Aminophenolen synthetisieren. Sie zeigen Hemmwerte, die in der gleichen Größenordnung wie diejenigen der Anilide liegen.

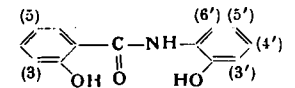
	Grenzwerte der vollständigen Hemmung bei	
	Staph. aureus 511	B. coli Ze 50/H
5-Chlor-salicylsäure-2'-oxy-3',5'-dichloranilid	1 : 1 760 000	1 : 1760
3,5-Dichlor-salicylsäure-2'-oxy-3',5'-dichloranilid	1 : 1 700 000	1 : 1760

Tabelle 13
Halogenierte Salicylsäureoxyanilide

Setzt man halogenierte Salicylsäurechloride mit Hydrazin oder Diaminen um, so erhält man Bis-salicylsäureamide⁵⁹). Sie sind in Tabelle 14 zusammengestellt. Gegen *Coli*-Bakterien sind alle diese Verbindungen wenig wirksam. Bei Staphylokokken steigt im Gegensatz dazu

*) Handelsname: Anobial (J. R. Geigy A. G.)

⁵⁹) D. Jerchel u. H. Oberheiden, Liebigs Ann. Chem. 590, 242 [1954].

die Aktivität in Abhängigkeit von der Kettenlänge des Zwischengliedes an und erreicht in der Oktamethylen-Verbindung den Hemmungswert der besten phenolischen Desinfektionsmittel. Ersetzt man -- dies wurde für die Hexamethylen-Verbindung angegeben -- Chlor durch Brom oder führt man, wie bei der Äthylenverbindung beschrieben, zwei weitere Chloratome ein, so tritt keine Wirkungsänderung auf.

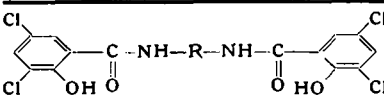


	Grenzwerte der vollständigen Hemmung bei	
	Staph. aureus 511	B. coli Ze 50/H
R = —	1 : 17 000	< 1 : 1700
—CH ₂ —CH ₂ —	1 : 51 000	1 : 1100
—(CH ₂) ₆ —	1 : 110 000	< 1 : 1100
—(CH ₂) ₈ —	1 : 510 000	< 1 : 1100
—(CH ₂) ₁₀ —	1 : 1 100 000	1 : 1100
	1 : 110 000	< 1 : 1100
	1 : 5100	1 : 1100

Tabelle 14
Halogenierte Bis-salicylsäureamide

Aus chlorierten Salicylaldehyden und Aminen entstehen in Alkohol unter schwachem Erwärmen die Schiff'schen Basen^{58, 59}). Auch diese Verbindungen zeigen bei Bakterien Wachstumshemmung (Tab. 15). Die Staphylokokken-Werte dieser Verbindungen liegen relativ niedrig. Demgegenüber ergeben sich bei den Versuchen mit *Coli*-Bakterien Aktivitäten, die in der Größenordnung derjenigen

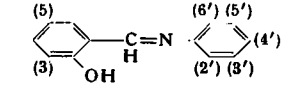
	Grenzwerte der vollständigen Hemmung bei	
	Staph. aureus 511	B. coli Ze 50/H
3,5-Dichlor-salicylidene-2',4'-dichloranilin	1 : 51 000	1 : 51 000
3,5-Dichlor-salicylidene-2',4',5'-trichloranilin	1 : 17 000	—
3,5-Dichlor-salicylidene-2'-oxy-3',5'-dichloranilin	1 : 80 000	1 : 11 000
5-Chlor-salicylidene-2'-oxy-3',5'-dichloranilin	1 : 51 000	1 : 21 000

Tabelle 15
Halogenierte Salicylidene-Verbindungen

der besten Dioxydiphenylmethane liegen und bei Betrachtung der angegebenen Verbindungen von Konstitutionsänderungen nahezu unabhängig sind.

Ähnliche Wirkungswerte erhält man bei der Prüfung der entsprechenden Bis-salicylidene-Verbindungen mit verschiedenen Aminkomponenten⁵⁸). (Tabelle 16). Auch bei ihnen sind die *Coli*-Werte relativ hoch, die Staphylokokkenaktivität ist jedoch recht niedrig und im Gegensatz zu den entsprechenden Bis-salicylsäureamiden auch bei längeren Brücken nahezu unveränderlich.

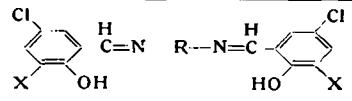

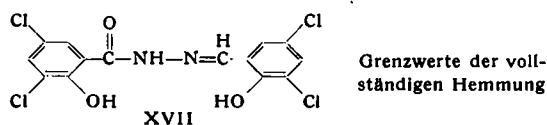
	Grenzwerte der vollständigen Hemmung bei	
	Staph. aureus 511	B. coli Ze 50/H
X	R	
Cl	—	< 1 : 3700
Cl	—CH ₂ —CH ₂ —	1 : 51 000
H	—(CH ₂) ₆ —	1 : 21 000
H	—(CH ₂) ₈ —	1 : 13 200
Cl	—(CH ₂) ₆ —	1 : 11 000
H		1 : 2500

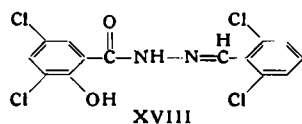
Tabelle 16
Halogenierte Bis-salicylidene-Verbindungen

⁵⁹) H. Oberheiden, Diss. Mainz 1954.

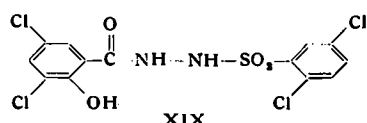
Neben den erwähnten Salicylsäure- und Salicylidenverbindungen sind einige Körper bekannt geworden^{58, 59}), die sowohl zu der einen als auch zu der anderen Gruppe in Beziehung stehen. Es sind dies die mit ihren Grenz-Hemmungswerten bei Staphylokokken und *Coli*-Bakterien in den Formeln XVII–XIX wiedergegebenen Verbindungen.



Staph. aureus 511: 1 : 51000
B. coli Ze 50/H: 1 : 21000



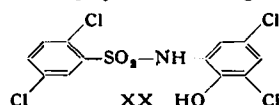
Staph. aureus 511: 1 : 210000
B. coli Ze 50/H: 1 : 1100



Staph. aureus 511: 1 : 21000
B. coli Ze 50/H: 1 : 2100

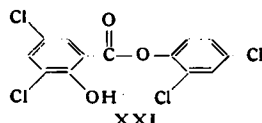
Zur Darstellung von XVII und XVIII wird 3,5-Dichlor-salicylsäurehydrazid mit Dichlor-salicylaldehyd bzw. -benzaldehyd umgesetzt⁵⁸). XIX ist aus dem erwähnten Hydrazid mit Dichlor-benzolsulfochlorid bei 150 °C erhältlich⁵⁹).

Ersetzt man die Carbonsäureamid-Gruppe als Brückenglied gegen eine Sulfonamid-Gruppe (I, R = -SO₂-NH-), indem man ein halogeniertes Sulfochlorid mit einem halogenierten Aminophenol umsetzt²¹), dann erhält man z. B. die Verbindung XX. Der Wert ihrer vollständigen Wachstumshemmung bei Staphylokokken liegt bei 1:170000. Sie

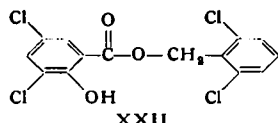


zeigt auf Grund ihrer sauren Amid-Gruppe eine Löslichkeit in Natronlauge, die derjenigen eines Körpers mit zwei phenolischen Gruppen entspricht⁶⁰).

Weiter seien der 2,4-Dichlorphenylester (XXI)⁶¹ sowie der 2,6-Dichlorbenzylester (XXII)⁵⁹ der 3,5-Dichlor-salicylsäure genannt, beides Verbindungen, welche aus dem Säurechlorid bzw. dem Natriumsalz der Dichlor-salicylsäure unter Zusatz von etwas Triäthylamin darstellbar sind und deren bakterielle Aktivitäten relativ niedrig liegen.



Grenzwert der vollst. Hemmung bei
Staph. aureus 511 1 : 5100
B. coli Ze 50/H 1 : 5100



Grenzwert der vollst. Hemmung bei
Staph. aureus 511 1 : 1100

Bildet eine NH-Gruppe das Brückenglied zwischen zwei halogenierten phenolischen Benzolkernen, dann erhält man ebenfalls Substanzen mit bakteriologischer Aktivität⁶²).

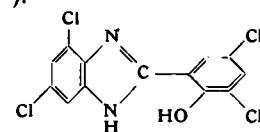
⁶⁰) Alkallilöslich sind auch die Chloranilide der Di- und Trichlor-benzolsulfonsäure²¹), Verbindungen, deren Aktivität von der Zahl der eingeführten Halogene abhängig ist. Das Optimum der Wirkung ist mit vier Chloratomen in der Molekel erreicht; so zeigt das 4-Chloramid der 2,4,5-Trichlor-benzolsulfonsäure noch bei einer Verdünnung von 1 : 110000 volle Hemmwirkung.

⁶¹) K. Okazaki, T. Kawaguchi u. K. Matsui, J. pharmac. Soc. Japan 72, 1040 [1952]; (Chem. Abstr. 46, 10430 f).

⁶²) I.G.-Farbenindustrie A.G., DRP. 554817 (Chem. Zbl. 103 II, 1658 [1932]).

Als hochwirksam erwies sich 4,6-Dichlor-2-(2'-oxy-3',5'-dichlorphenyl)-benzimidazol (XXIII), eine Verbindung, die man durch Erhitzen von 3,5-Dichlor-1,2-diaminobenzol mit 3,5-Dichlor-salicylaldehyd in Nitrobenzol als Dehydrierungsmittel synthetisieren kann⁶³).

Auch Verbindungen, deren halogenierte phenolische Komponenten ohne Brückenglied durch einfache C-C-Bindung miteinander verknüpft sind, lassen sich synthetisieren. *Bechhold* und *Ehrlich*¹) hatten einige Vertreter dieses Typs in den Händen. Später untersuchte *Kraft*⁶⁴) die Verbindungsgruppe eingehend. Tabelle 17 faßt eine Reihe der Verbindungen mit ihren Wirkungswerten zusammen.



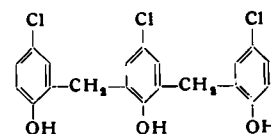
Grenzwert der vollst. Hemmung bei
Staph. aureus 511
 1 : 805000

Substanz	Absolute Wachstumshemmung gegen	
	<i>Staph. aureus</i>	<i>B. coli</i>
	1 : 5000	1 : 5000
	1 : 5000	1 : 5000
	1 : 50000	1 : 2000
	1 : 5000	1 : 2000
	1 : 100000	1 : 2000

Tabelle 17
 Halogenierte Biphenole⁶⁴)

In dieser Verbindungsgruppe bringt, wie man beim Vergleich mit den beiden zuletzt aufgeführten Körpern sieht, die Einführung von Halogen keine Wirkungssteigerung. Methyl-Gruppen erweisen sich hier als günstiger.

Neben den beschriebenen halogenierten Dioxy-diphenylmethanen sind entsprechende phenolische Verbindungen mit mehr als zwei Benzol-Kernen als Desinfektionsmittel bekannt. Ein solcher Körper (XXIV) läßt sich z. B. aus 2,6-Dimethylol-4-chlorphenol und 4-Chlorphenol bei 50–60 °C in Gegenwart von 50proz. H₂SO₄ erhalten⁶⁵).



Wirkung gegen Pilze

Im vorstehenden sind die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung gegenüber Bakterien diskutiert. Ein weiteres gerade in neuerer Zeit wichtig gewordenes Gebiet von Untersuchungen einer großen Zahl der angeführten Verbindungen findet man in der Einwirkung auf verschiedene Pilze. Insbesondere werden die Pilzarten *Chaetomium globosum*, *Myrothecium verrucaria* und *Aspergillus niger* in umfangreichen Arbeiten untersucht^{66, 67}). Auf Grund der mit den verschiedenen halogenierten phenolischen Doppelkernkörpern durchgeführten Tests ergeben sich Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung,

⁶³) D. Jerchel, H. Fischer u. M. Kracht, Liebigs Ann. Chem. 575, 164 [1952].

⁶⁴) K. Kraft, Pharmazie 5, 257 [1950].

⁶⁵) I.G.-Farbenindustrie A.G., EP. 337473 (Chem. Zbl. 102, I, 2233 [1931]); DRP. 541629 (Chem. Zbl. 103 I, 3014 [1932]).

⁶⁶) P. B. Marsh, M. L. Butler u. B. S. Clark, Ind. Engng. Chem. 41, 2176 [1949].

die den bei Bakterien gefundenen recht ähnlich sind. Der Aktivitätsgrad ist von Art, Zahl und Stellung der Halogene in der Molekel abhängig. Die phenolischen Gruppen müssen frei vorliegen. Es besteht Abhängigkeit von der Art des Brückengliedes R in Formel I; die $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ | \quad | \\ -\text{S}- \quad -\text{S}- \end{array}$ und $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ || \quad || \\ -\text{C}-\text{C}- \end{array}$ Brückengruppen erwiesen sich als die ungünstigsten.

Mit der Wirkung einiger Verbindungen verschiedenen Typs auf pathogene Hautpilze haben sich *Pfleger* und Mitarbeiter⁸²⁾ sowie *Kimmig* und *Rieth*⁸⁷⁾ beschäftigt. In Tabelle 18 sind einige der Ergebnisse mit *Trichophyton mentagrophytes* und *Mikrosporon gypseum* zusammengestellt.

Substanz	Teststämme: <i>Trichophyton mentagrophytes</i> und <i>Mikrosporon gypseum</i> . Kon- zentration für totale Hemmung
Salicylsäureanilid	1 : 50000
Salicylsäure-6'-methylanilid	1 : 50000
Salicylsäure-4'-chloranilid	1 : 100000
5-Chlorsalicylsäure-2',4'-dichloranilid	1 : 50000
3,5-Dibromsalicylsäure-2',4'-dichloranilid	1 : 100000
3,5-Dichlorsalicylsäure-2',4'-dichloranilid	1 : 100000
2,2'-Dioxy-5,5'-dichlor-diphenylsulfid	1 : 50000
2,2'-Dioxy-5,5'-dichlor-diphenylmethan	1 : 10000
2,2'-Dioxy-3,3',5,5',6,6'-hexachlor-diphenylmethan	1 : 10000
5,5'-Dibromsalicyl	1 : 500

Tabelle 18

Die Wirkung mehrkerniger phenolischer Verbindungen auf pathogene Pilze⁸⁷⁾

Die beobachteten Wirkungen sind abhängig vom Typ der verwendeten Verbindung. Halogenierte Salicylsäureanilide und Dioxydiphenylsulfide sind aktiver als Dioxydiphenylmethane. Die Werte für Dibromsalicyl fallen demgegenüber stark ab.

Mit der Gruppe der Salicylsäureanilide und ihrer Pilzwirkung beschäftigen sich auch *Okazaki* und Mitarbeiter⁸¹⁾ sowie in neuester Zeit *Kraushaar*⁵⁷⁾ in ausgedehnten Untersuchungen. Betrachtet man die Aktivität gegenüber pathogenen Hautpilzen in Abhängigkeit von der Substitution der Benzol-Kerne des Salicylsäureanilids, dann bemerkt man, daß die Größenordnung optimaler Wirkungen schon bei monochlorierten Verbindungen erreicht wird. Eine unerhebliche Steigerung kann man mit Verbindungen erreichen, die je ein Halogen im Salicylsäure-Anteil und im Anilin-Anteil enthalten.

Wirkung in Gegenwart von Eiweiß und oberflächenaktiven Verbindungen

Alle unter das Thema fallende Verbindungen haben eine Eigenschaft gemeinsam: Ebenso wie bei den einfachen Phenolen ist in Anwesenheit von Eiweiß im Nährmedium die Wirkung gegenüber Bakterien herabgesetzt. Offensichtlich verbindet sich ein Teil der wirksamen Substanz mit Eiweiß. In Tabelle 19 sind die wichtigsten Vertreter der phenolischen mehrkernigen Desinfektionsmittel zusammen mit ihren Wirkungen in einem bei Anwesenheit von 5 bzw. 10proz. Rinderserum im Nährboden durchgeführten Verdünnungstest angegeben.

Im besonderen ist die Wirkung der halogenierten Salicyl auf Eiweißkörper untersucht worden. So stellten *Kuhn* und *Birkofer*⁴¹⁾ fest, daß dem Globin die Eigenschaft zukommt, 5,5'-Dibromsalicyl zu binden. Das dieser Verbindung entsprechende 3,3',5,5'-Tetrachlorsalicyl gibt mit der Eiweiß-Komponente des Blutfarbstoffes vom Rind einen

⁸⁷⁾ J. Kimmig u. H. Rieth, *Arzneimittelforsch.* 3, 267 [1953].

Substanz	Grenzwerte der vollst. Hemmung bei <i>Staph. aureus</i> 511	
	ohne	mit 10 % Rinderserum im Nährboden
2,4-Dichlor-3,5-dimethylphenol	1 : 21000	1 : 5100
2,2'-Dioxy-5,5'-dichlor-diphenylmethan	1 : 170000	1 : 11000 1 : 17000 (mit 5% Serum)
2,2'-Dioxy-3,3',5,5',6,6'-hexachlor-diphenylmethan	1 : 1700000	1 : 5100 1 : 17000 (mit 5% Serum)
2,2'-Dioxy-3,3',5,5'-tetrachlor-diphenylsulfid	1 : 1100000	1 : 11000
5,5'-Dibromsalicyl	1 : 166000	1 : 21000
3,5-Dichlor-salicylsäure-4'-chloranilid	1 : 1100000	1 : 17000
3,5-Dichlor-salicylsäure-2',4'-dichloranilid	1 : 1100000	< 1 : 1100
2,2'-Dioxy-5-brom-chalkon	1 : 320000 ⁸⁷⁾	< 1 : 20000 ⁸⁷⁾
3,3',5,5'-Tetrachlor-disalicylhexamethyldiamin	1 : 510000	1 : 11000
3,3',5,5'-Tetrachlor-disalicylidenäthylendiamin	1 : 51000	1 : 5100
2,5-Dichlorbenzolsulfo-2'-oxy-3',5'-dichloranilid	1 : 170000	1 : 11000

Tabelle 19

Verdünnungsteste in Anwesenheit von 10 Prozent Serum

durch Dialyse gegen Wasser nicht spaltbaren Symplex (1 Mol Globin und 2 Mole Tetrachlorsalicyl), der sich im Gegensatz zu freiem Globin nicht mehr mit Hämin zu Methämoglobin verbinden kann. Durch Dialyse gegen Boratpuffer von pH 9 ist er jedoch wieder spaltbar. *Bieling*⁶⁸⁾ berichtet, daß 5,5'-Dibromsalicyl auf Grippevirus und Rickettsien einwirkt. Dies wurde an Mäusen beobachtet, bei denen eine Infektion mit durch Bromsalicyl vorbehandelten Erreger-Verdünnungen durchgeführt worden war.

In bezug auf die Anwendung der genannten phenolischen Desinfektionsmittel in Seifen und ähnlichen Zubereitungen interessiert die bakterielle Aktivität in Anwesenheit von oberflächenaktiven Verbindungen. In diese Prüfung ist die nichtionische oberflächenaktive Substanz *Tween 80*⁶⁹⁾ sowie normale Seife (Kernseife) einbezogen worden. In Tabelle 20 sind die hierbei erhaltenen Werte zusammengestellt.

Substanz	Grenzwerte der vollst. Hemmung bei <i>Staph. aureus</i> 511		mit 1 % Tween 80 im Nährboden
	ohne Tween 80	ohne Tween 80	
2,2'-Dioxy-3,3',5,5',6,6'-hexachlordiphenylmethan	1 : 1700000		1 : 2100
3,5-Dichlor-salicylsäure-4'-chloranilid	1 : 1100000		1 : 5100
	ohne Seife	einer Seifen-zubereitung (1 % Substanz 99 % Kernseife)	mit 0,5 % Seife im Nährboden*)
2,2'-Dioxy-3,3',5,5',6,6'-hexachlordiphenylmethan	1 : 1700000	1 : 1700000	1 : 21000
2,2'-Dioxy-3,3',5,5'-tetrachlor-diphenylsulfid	1 : 1100000	1 : 1100000	1 : 21000
3,3',5,5'-Tetrachlor-disalicylhexamethyldiamin	1 : 510000	1 : 510000	1 : 21000
3,5-Dichlorsalicylsäure-4'-chloranilid	1 : 1100000	1 : 1100000	1 : 510000
3,5-Dichlorsalicylsäure-2',4'-dichloranilid	1 : 1100000	1 : 1100000	1 : 510000

Tabelle 20

Bakterielle Aktivität in Anwesenheit von Tween 80 bzw. Seife im Nährboden

*) Da in diesen Proben die Hemmungsgrenzen des Bakterienwachstums nicht exakt zu ermitteln waren, wurde aus den Flüssigkeitskulturen nach 48 Stunden auf Bouillon-Agar überimpft.

⁶⁸⁾ R. Bieling u. H. Heinlein, „Viruskrankheiten der Menschen“, Naturforschung und Medizin in Deutschland 1938–1946, S. 67, 127.
⁶⁹⁾ S. B. Penick u. Co., New York.

Setzt man *Tween 80* dem Nährboden zu, dann sinkt die Wirkung von Dioxy-hexachlor-diphenylmethan erheblich ab. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit A. L. Erlandson und C. A. Lawrence⁷⁰⁾.

Es ist weiter ersichtlich, daß die Wirksamkeit der von uns geprüften phenolischen Substanzen dann voll erhalten bleibt, wenn man eine Seifenzubereitung von 1% Substanz und 99% Kernseife in den Verdünnungstest einsetzt, man jedoch in Analogie zu den Ergebnissen mit der nichtionischen Substanz in Anwesenheit von 0,5% Kernseife im Nährboden geringere Aktivitäten findet. Dabei zeigt sich bei den Salicylsäureaniliden ein geringerer Abfall der Hemmwerte als durch die weiter in der Tabelle aufgeführten Verbindungen.

⁷⁰⁾ Science 118, 274 [1953]; siehe auch C. A. Lawrence u. A. L. Erlandson, J. Am. Pharm. Assoc. 42, 352 [1953].

In dieser Zusammenstellung wurde eine Übersicht über das Gebiet der mehrkernigen phenolischen Desinfektionsmittel erstrebt. Sie kann infolge der Fülle des vorliegenden, zum größten Teil in Patenten erschienenen Materials keinen Anspruch auf Vollständigkeit in bezug auf alle zu den geschilderten Verbindungstypen gehörenden Variationsmöglichkeiten erheben. Jedoch ist es für jeden an diesem Gebiet Interessierten möglich, sich auf Grund der zitierten Arbeiten das gebotene Bild zu vervollständigen.

Für die sorgfältige Durchführung der bakteriologischen Untersuchungen sind wir Frl. Ursula Dörnbrack zu Dank verpflichtet. Weiter danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Überlassung von Geräten und der Chemischen Fabrik C. H. Boehringer Sohn für die Unterstützung unserer Arbeit.

Eingeg. am 2. November 1954 [A 632]

Neuere Ergebnisse der Humusforschung

Von Doz. Dr. ERWIN WELTE

Agrikulturchemisches und bodenkundliches Institut der Universität Göttingen

Es wird ein absorptionsspektrographisches Verfahren beschrieben, nach dem es möglich ist, Braunhuminsäure und Grauhuminsäure gleichzeitig quantitativ zu bestimmen. Die Papierelektrophorese von Braunhuminsäure ergab zwei Fraktionen, diejenige von Grauhuminsäure drei Fraktionen. Da Versuche mit Synthese-Huminsäuren die Untersuchungen bestätigten, ist begonnen worden, die Entstehungsbedingungen und den konstitutionellen Aufbau von Huminsäuren näher zu untersuchen; erste Ergebnisse werden mitgeteilt.

Die gesamte im Boden befindliche postmortale organische Substanz wird allgemein als „Humus“ bezeichnet. Sie umfaßt die verschiedenartigsten organischen Stoffgruppen, die sich chemisch weiter klassifizieren lassen. Unter diesen sind von besonderer Bedeutung die Huminstoffe, eine Gruppe von Verbindungen unbekannter Konstitution, die alle das gemeinsame Merkmal der humustypischen dunklen Farbe haben (ähnliche Absorptionsspektren). Gegenüber einer Reihe wässriger Extraktionsmittel, insbes. solcher alkalischer Reaktion bzw. von Alkalisalzen kalkfällender Säuren besitzen die Huminstoffe unterschiedliche Lösungseigenschaften, so daß sie auf Grund dieses Verhaltens weiter untergliedert werden können. Unter den Huminstoffen nehmen die alkalilöslichen und säurefällbaren Huminsäuren eine wichtige Stellung ein, da diese chemisch oder auch biochemisch im Boden gebildeten Verbindungen eine für den Boden jeweils eigentümliche Verteilung aufweisen und in ihren kolorimetrischen Eigenschaften eine Beurteilung des Fruchtbarkeitszustandes des Bodens erlauben.

Absorptionsspektrographische Huminsäuren-Bestimmung

Untersucht man das absorptionsspektrographische Verhalten von aus Böden extrahierten und anschließend gereinigten Huminsäuren, so lassen sich zwei Farbtypen unterscheiden: Braunhuminsäure und Grauhuminsäure. Beide Typen sind durch „Farbquotienten“ zu charakterisieren. In Auswertung zahlreicher Absorptionsspektren wurden zur Serienbestimmung des Farbtyps die beiden Wellenlängen 472 m μ und 664 m μ ausgewählt und

die bei diesen Wellenlängen gemessenen Extinktionen E_4 und E_6 für die Errechnung des Farbquotienten

$$Q_{4/6} = \frac{E_4}{E_6}$$

eingesetzt. Braunhuminsäuren besitzen einen $Q_{4/6}$ -Wert von ca. 5,0–5,5, wohingegen die typischen Grauhuminsäuren zwischen 2,2 und 2,8 liegen. Dabei ist der Farbquotient der Grauhuminsäure stark vom Stickstoff-Gehalt abhängig, und zwar wird er mit zunehmendem N-Gehalt nach niedrigen Werten verschoben. Beide Farbtypen sind nur selten in der Natur rein anzutreffen. Gewöhnlich handelt es sich um Mischungen, die je nach dem $Q_{4/6}$ -Wert einen höheren Anteil Grauhuminsäure oder Braunhuminsäure enthalten. Übersteigt der Meßwert die für Braunhuminsäure angegebene Grenze, so deutet dieser Befund noch auf die Anwesenheit nichtsäurefällbarer Huminstoffe hin. Da von den Huminsäuren bei ausreichender Verdünnung das Lambert-Beersche Gesetz befolgt wird, gilt $E = k \cdot c \cdot d$ und bei konstanter Schichtdicke $E = k \cdot c$. Es wurden nun an einer Reihe von Huminsäuren die Extinktionskoeffizienten (k -Werte) gemessen und ihre gesetzmäßige Beziehung zum $Q_{4/6}$ -Wert mathematisch formuliert. Für den Extinktionskoeffizienten k_4 ($\lambda = 472 \text{ m}\mu$) gilt allgemein:

$$k_4 = \frac{a}{b - \frac{1}{Q_{4/6}}} = \frac{a}{b - Q_{4/6}}$$

wobei a und b Stoffkonstanten sind. Als vorläufige Werte für diese Konstanten, die auf ihren absoluten Wert demnächst noch einmal überprüft werden sollen, wurde gefunden:

$$a = 9,71 \cdot 10^{-3} \text{ und } b = 0,776.$$