

174. Richard Kuhn, Dietrich Jerchel und Otto Westphal: Über Invertseifen III; Dialkyl-methyl-benzyl-ammoniumchloride.

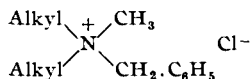
[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen am 9. August 1940.)

Die antiseptische Wirkung des Phenols läßt sich bekanntlich durch Kernalkylierung steigern. Dabei hat man festgestellt, daß manche Bakterien besonders empfindlich sind gegen Phenole, die einen Alkylrest von mittlerer Kettenlänge tragen, während andere um so leichter abgetötet werden, je länger die Alkylgruppe ist. Auch in diesen Fällen wird es wohl ein Optimum der Kettenlänge geben, das nur in den bisher vorliegenden Untersuchungen noch nicht erreicht worden ist. In der Reihe der 1-Alkyl-2,4-dioxy-benzole ist gegenüber verschiedenen Keimen das Hexylresorcin 50-mal wirksamer als Phenol, das Octylresorcin bereits wirkungslos. Bei den *o*-Alkyl-*p*-chlorphenolen erreicht der „Phenolkoeffizient“ gegenüber *Eberthella typhi* ein Maximum von 156 bei der Amylverbindung, während gegenüber *Staphylococcus aureus* dieser Koeffizient bis zur Octylverbindung (1750) ständig steigt¹⁾. Bei den Alkyl-dimethyl-sulfoniumjodiden ist gegenüber *Coli*-Bakterien die Lauryl-Verbindung 5-mal wirksamer als die Cetyl-Verbindung, während gegenüber *Staphylococcus* das Lauryl-Derivat 10-mal weniger wirksam ist als das Cetyl-Homologe²⁾. In der Reihe der Alkyl-dimethyl-benzyl-ammoniumchloride fand Hr. Dr. E. F. Möller in unveröffentlichten Versuchen, daß *Streptobacterium plantarum*, ein Milchsäure-Bakterium, um so leichter getötet wird, je länger das Alkyl ist³⁾:

C_8	C_{12}	C_{16}
1:200 000	1:800 000	1:1 600 000

Im Hinblick auf den Mechanismus der Desinfektionswirkung war es von Interesse zu prüfen, wie sich die Eigenschaften der Invertseifen verändern, wenn diese am Stickstoff nicht 1 sondern 2 lange Alkyle tragen. Die Frage, ob sich etwa 1 Cetylrest durch 2 Octylgruppen ersetzen läßt, schien uns auch präparativ von Interesse. Das Didodecylamin ist als Ausgangsmaterial für Desinfektions- und Konservierungsmittel bereits vorgeschlagen worden⁴⁾. Didodecyl- und Diisooctyl-methylsulfonium-methosulfat wurden als besonders wirksam gegen *Coli*-Bakterien befunden⁵⁾.

In dieser Arbeit beschreiben wir die Reihe der Dialkyl-methyl-benzyl-ammoniumchloride (Alkyl = *n*-Butyl, *n*-Hexyl, *n*-Octyl, *n*-Dodecyl und *n*-Hexadecyl)



¹⁾ Vergl. das Kapitel „Antiseptische Wirkungen der Phenole“ bei W. Schlenk, Ausführl. Lehrbuch d. organ. Chemie **2**, 284 usw. [1939], Verlag F. Deuticke, Wien; E. Klarman, „Disinfectants and Antiseptics“, *Soap* **16**, 109 [1940]; R. S. Shelton, M. G. van Campen u. L. Nisonger, Paper pres. Med. Div. of the Amer. Chem. Soc., Boston Sept. 1939 (zit. nach E. Klarman).

²⁾ R. Kuhn u. O. Dann, B. **73**, 1092 [1940].

³⁾ Die folgenden Zahlen geben an, in welcher Verdünnung die quartären Salze einer Pepton-Mangan-Bouillon zugesetzt werden mußten, damit auch noch nach 4 Tagen (25°) kein Wachstum zu beobachten war.

⁴⁾ I. G. Farbenindustrie A.-G., Norweg. Pat. 54738 (C. **1935** I, 3313).

⁵⁾ Chem. Fabrik von der Heyden A.-G., Franz. Pat. 810437 (C. **1937** II, 626); vergl. auch I. G. Farbenindustrie A.-G., Franz. Pat. 807213 (C. **1937** I, 3228); Dodecylthiomethyl-dimethyl-dodecyl-ammoniumchlorid: Franz. Pat. 44640 (C. **1935** II, 1611).

Die Darstellung erfolgte durch Addition von Benzylchlorid an die nach O. Westphal und D. Jerchel⁶⁾ erhaltenen Methylalkylamine.

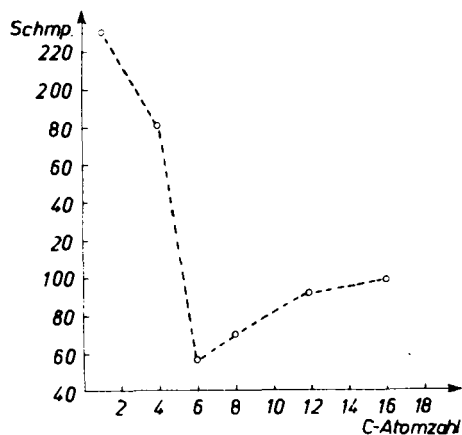


Abbildung 1. Schmelzpunkts-Kurve der Methyl-benzyl-dialkyl-ammoniumchloride. Vergl. hierzu: P. W. Robertson: Journ. chem. Soc. London **115**, 1210 [1919].

Die Schmelzpunkte zeigen ein Minimum bei der Dihexyl-Verbindung (Abbildung. 1)⁷⁾.

Die Oberflächenaktivität erreicht ein Maximum bei der Didodecyl-Verbindung. In Abbild. 2 sind die Tropfenzahlen der 0.01- und 0.001-n. Lösungen in Wasser bei 20° verzeichnet. Aus Abbild. 3 erkennt man, daß die Tropfenzahlen der Didodecyl-Verbindung — insbesondere bei großen Verdünnungen (0.01 bis 0.00001-proz. Lösungen) — erheblich über denjenigen des Dodecyl-dimethylbenzyl-ammonium-bromids liegen. Während man von diesem 0.1% lösen muß, um die Tropfenzahl 77 zu erreichen, genügen von der Didodecyl-Verbindung bereits 0.001%. Der langsame Abfall

der Tropfenzahlen mit steigender Verdünnung fällt besonders auf, wenn man zum Vergleich eine echte Seife, wie das Natriumsalz der Dodecyl-malein-estersäure $H_{25}C_{12} \cdot O \cdot CO \cdot CH : CH \cdot CO_2Na$, heranzieht.

Der Oberflächenaktivität parallel geht die Wirksamkeit der Dialkyl-methyl-benzyl-ammoniumchloride gegenüber *Streptobacterium plantarum*, die nach den folgenden, von Hrn. Dr. E. F. Möller ausgeführten Versuchen gleichfalls bei der Dilauryl-Verbindung ein Maximum erreicht. Als Nährboden diente Pepton-Mangan-Bouillon, die Invertseifen wurden mitsterilisiert. Versuchstemperatur 25°. Die Dibutyl- und Dicetyl-Verbindung waren praktisch wirkungslos. Für Lauryl-dimethyl-benzylseife ergab sich unter denselben Bedingungen vollständige Hemmung des Wachstums bei einer

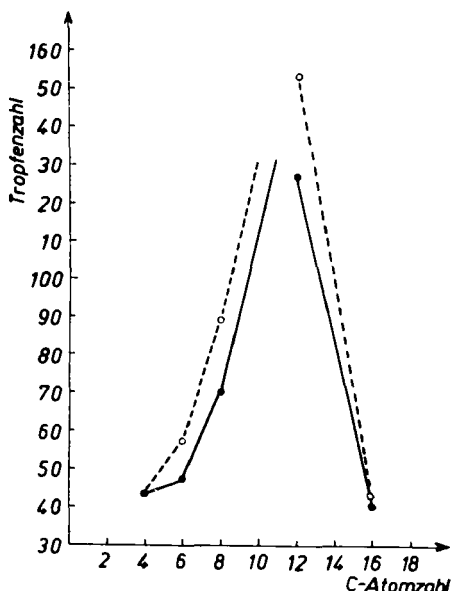


Abbildung 2. Tropfenzahlen der Methyl-benzyl-dialkyl-ammoniumchloride in Wasser: 0.01-n. Lsg. ————— 0.001-n. Lsg. ————

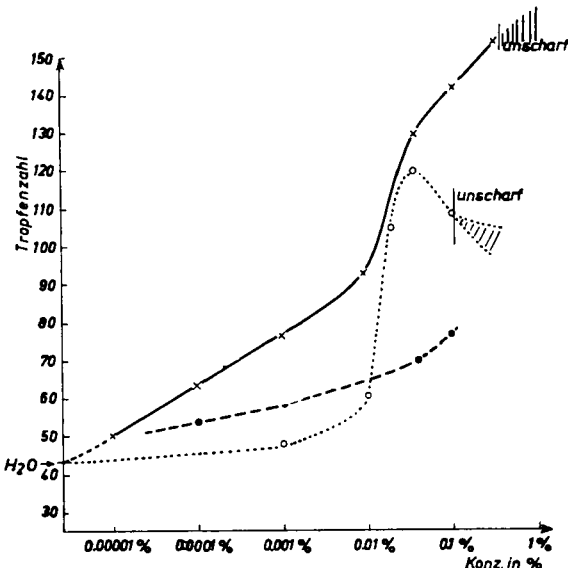
⁶⁾ B. **73**, 1002 [1940].

⁷⁾ Vergl. hierzu die Schmelzpunktskurven der Fettsäureanilide. P. W. Robertson, Journ. chem. Soc. London **115**, 1210 [1919].

Verdünnung von 1:400000, was der Wirksamkeit der Dioctyl-methyl-benzyl-seife entspricht.

Dibutyl-methyl-benzyl-	1:625 volles Wachstum
Dihexyl-methyl-benzyl-	1:2500 vollständige Hemmung
Dioctyl-methyl-benzyl-	1:400000 vollständige Hemmung
Dilauryl-methyl-benzyl-	1:1 600000 vollständ. Hemmung
Dicetyl-methyl-benzyl-	1:625 volles Wachstum

Abweichend von diesem Milchsäure-Bakterium erwiesen sich eine ganze Reihe von *pathogenen Erregern*, nämlich Staphylokokken und Diphtherie-Bazillen (Abbild. 4) sowie Friedländer-, Paratyphus B- und Coli-Bakterien (Abbild. 5), als *besonders empfindlich gegenüber dem Dioctyl-methyl-benzyl-ammoniumchlorid*, dessen wäßrige Lösungen in ihrer Capillaraktivität hinter der Didodecyl-Verbindung bedeutend zurückblieben. Dieses Dioctylsalz tötete 3 geprüfte Staphylokokkenstämme nach 10 Min. noch in einer Verdünnung von 1:38000, während Dodecyl-dimethyl-benzyl-ammoniumbromid zur Erzielung desselben Effektes in einer Verdünnung von 1:1400 angewandt werden mußte. Ob das Wirkungs-Optimum bei C_8 wirklich schon erreicht ist, wird sich erst sagen lassen, wenn auch die Dinonyl-, Didecyl- und Diundecyl-Seifen geprüft sind. Für Paratyphus B scheinen die C_8 -Ketten noch zu kurz zu sein. Präparativ ergibt sich, daß man die bakteriologisch praktisch unwirksamen Monoctyl-Verbindungen⁸⁾ durch Einführung eines zweiten Octylrestes in hochwirksame Desinfektionsmittel verwandeln kann.



Abbild. 3.

Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung.
 x—x Didodecyl-methyl-benzyl-ammoniumchlorid.
 Dodecyl-dimethyl-benzyl-ammoniumbromid.
 o.....o Natriumsalz der Dodecyl-malein-estersäure.

Für Paratyphus B scheinen die C_8 -Ketten noch zu kurz zu sein. Präparativ ergibt sich, daß man die bakteriologisch praktisch unwirksamen Monoctyl-Verbindungen⁸⁾ durch Einführung eines zweiten Octylrestes in hochwirksame Desinfektionsmittel verwandeln kann.

Tafel 1. Tötungsgrenzen.

Konzentration der Dialkyl-methyl-benzyl-ammoniumchloride, die erforderlich ist, um nach 10 Min. Einwirkung bei $\sim 20^\circ$ in je 8 Röhrchen ohne Ausnahme die Erreger zu töten.

Alkyl	Staph.	Parat. B	Coli	Dipht.	Friedländer
C_4	1:800	1:1600	1:1600	1:800	1:1600
C_6	1:800	1:1600	1:2400	1:800	1:2400
C_8	1:38400	1:6400	1:25600	1:51200	1:25600
C_{12}	1:4800	1:6400	1:6400	1:25600	1:3200
C_{16}	1:3200	1:800	1:3200	1:3200	1:3200

⁸⁾ Vergl. auch Octyl-dimethyl-sulfoniumjodid, R. Kuhn u. O. Dann, Fußn. 2.

Tafel 2. Wachstumsgrenzen.

Konzentration der Dialkyl-methyl-benzyl-ammoniumchloride, bei der nach 10 Min. langer Einwirkung in je 8 Röhrchen ohne Ausnahme noch regelmäßig Wachstum stattfindet.

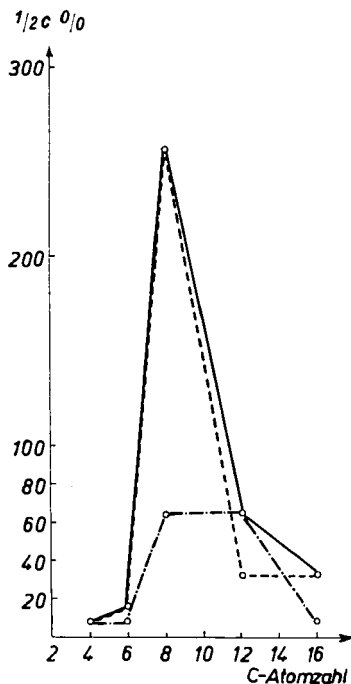
Alkyl	Staph.	Parat. B	Coli	Dipht.	Friedländer
C ₈	1:76800	1:25600	1:38400	1:76800	1:51200
C ₁₂	1:25600	1:25600	1:19200	1:51200	1:4800
C ₁₆	1:4800	1:3200	1:4800	1:4800	1:4800

Die Prüfung der Präparate an den pathogenen Bakterien ist im Hygienischen Institut der Universität Heidelberg (Prof. Dr. E. Rodenwaldt) ausgeführt worden und wir haben dafür Fr. Dr. M. von Czernucki-Hrebeljanowitsch herzlich zu danken.



Abbild. 4.

x — = Staph. o . . . = Dipht.



Abbild. 5.

o . . . Paratyphus B — x — Coli
— Friedländer

Beschreibung der Versuche.

1) Methyl-dibutyl-benzyl-ammoniumchlorid: 5 g Methyl-dibutyl-amin (Sdp. 54°) und 4 ccm Benzylchlorid (äquimol. Mengen) wurden 15 Min. im Ölbad bei 110° gehalten. Nach kurzer Zeit trübte sich das Reaktionsgemisch und es entstanden 2 Schichten, von denen die untere (klare) schnell an Menge zunahm und schließlich in weißen Krystallnadeln erstarrte. Das quartäre Salz entstand in quant. Ausbeute. Zur Analyse wurde in Alkohol-Essigester (1:1) heiß gelöst und die 4-fache Menge heißen Essigesters hinzugefügt, worauf das Methyl-dibutyl-benzyl-ammoniumchlorid in glitzernden, sternförmig angeordneten flachen Nadeln vom Schmp. 181° (Kofler) ausfiel.

6.000 mg Sbst.: 0.272 ccm N₂ (24°, 748 mm). — 4.040 mg Sbst.: 10.54 mg CO₂, 3.66 mg H₂O.

C₁₆H₂₈NCl (269.7). Ber. C 71.19, H 10.45, N 5.19. Gef. C 71.14, H 10.40, N 5.13.

2) Methyl-dihexyl-benzyl-ammoniumchlorid: 10 g Methyl-dihexyl-amin (Sdp.₇₅₆ 115—117°) und 5.7 ccm Benzylchlorid wurden im Ölbad 2 Stdn. unter häufigem Durchschütteln auf 110° erwärmt. Das quartäre Salz entstand quantitativ als hellgelbes Öl, welches nach einigen Stunden bei Zimmertemp. in hygroskopischen Blättchen vom Schmp. 58° (Kofler) krystallinisch erstarrte.

3.033 mg Sbst.: 0.910 ccm n'_{100} -HCl (Kjeldahl). — 4.018 mg Sbst.: 1.750 mg AgCl (Carius).

$C_{20}H_{36}NCl$ (325.7). Ber. N 4.30, Cl 10.88. Gef. N 4.20, Cl 10.77.

N-Dimethyl-dihexyl-ammonium-methosulfat: Dieses Salz entstand aus den Komponenten unter starker Erwärmung. Aus Essigester schied sich die Substanz in sternförmig angeordneten, sehr hygroskopischen Nadelchen aus (Schmp. etwa 35°).

8.100 mg Sbst.: 2.65 ccm n_{100} -HCl (Kjeldahl). — 4.073 mg Sbst.: 9.710 mg AgJ (Methylimid).

$C_{16}H_{36}O_4NS$ (325.3).

Ber. N 4.31, Methylimid 13.84 CH₃. Gef. N 4.53, Methylimid 15.25 CH₃.

3) Methyl-dioctyl-benzyl-ammoniumchlorid: 4 g Methyl-dioctyl-amin (Sdp. 132°) und 1.8 ccm Benzylchlorid wurden unter Zusatz von einigen Tropfen Äthanol im Ölbad bei 110° gehalten, bis die anfänglich auftretenden Schichten verschwunden waren (etwa 40 Min.). Das klare hellgelbe Öl erstarrte bei Zimmertemperatur. Das quantitativ gebildete Salz krystallisierte aus wenig Essigester in Nadelchen vom Schmp. 68° (Kofler).

3.580 mg Sbst.: 10.01 mg CO₂, 3.79 mg H₂O. — 5.868 mg Sbst.: 0.194 ccm N₂ (22°, 744 mm).

$C_{24}H_{44}NCl$ (381.8). Ber. C 75.42, H 11.61, N 3.67. Gef. C 76.26, H 11.84, N 3.75.

4) Methyl-dilauryl-benzyl-ammoniumchlorid: 3 g Methyl-didodecyl-amin (Sdp.₂ 203—204°) und 1.1 g Benzylchlorid wurden mit 4 ccm absol. Alkohol im Rohr zunächst 3 Stdn. bei 120° und anschließend noch 12 Stdn. bei 90° gehalten. Nach Verjagen des Alkohols im Vak. hinterblieb ein farbloses Öl, das in der eben erforderlichen Menge heißen Essigesters gelöst wurde. In der Kälte krystallisierte das quartäre Salz in schneeweißen rhombischen Plättchen (3.5 g). Zur Analyse wurde nochmals aus Essigester umkrystallisiert. Schmp. 96° (Kofler).

3.810 mg Sbst.: 10.91 mg CO₂, 4.135 mg H₂O. — 7.009 mg Sbst.: 0.165 ccm N₂ (26°, 755 mm).

$C_{33}H_{60}NCl$ (494.0). Ber. C 77.73, H 12.25, N 2.83. Gef. C 78.09, H 12.14, N 2.67.

Methyl-dilauryl-äthyl-ammoniumjodid: 2 g Methyl-dilauryl-amin, 1.2 g Äthyljodid und 3 ccm Benzol wurden 2 Stdn. auf 120° erhitzt. Nach dem Kühlen mit Eis gaben wir 10 ccm Essigester hinzu, worauf das Jodid in rosettenförmig angeordneten, fettig glänzenden Nadelchen ausfiel. Schmp. 149°.

3.890 mg Sbst.: 8.88 mg CO₂, 3.82 mg H₂O. — 6.342 mg Sbst.: 0.167 ccm N₂ (20°, 752 mm).

$C_{27}H_{58}NJ$ (524.5). Ber. C 61.77, H 11.15, N 2.70. Gef. C 62.16, H 10.99, N 3.04.

Das aus der alkohol. Lösung des Jodids mit Silbernitrat erhaltene Methyl-dilauryl-äthyl-ammoniumnitrat ist bei Zimmertemperatur ein farbloses Öl (Schmp. 14°), das in Wasser sehr viel leichter löslich ist als das Jodid.

5) Methyl-dicetyl-benzyl-ammoniumchlorid: 3 g Methyl-dicetyl-amin (Schmp. 37°), 1 ccm Benzylchlorid und 3 ccm Alkohol wurden 20 Stdn. im Rohr bei 100° gehalten. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wurde mit Essigester angerieben und aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Harte, kleine Rosetten, die sich aus lanzettförmigen Blättchen zusammensetzen. Schmp. 99° (Kofler).

3.855 mg Sbst.: 11.22 mg CO₂, 4.36 mg H₂O. — 7.236 mg Sbst.: 0.169 ccm N₂ (753 mm, 24°).

C₄₀H₇₈NCl (606.1). Ber. C 79.19, H 12.64, N 2.31. Gef. C 79.27, H 12.65, N 2.66.

N-Dimethyl-dicetyl-ammoniummethosulfat: 4.79 g Methyl-dicetyl-amin wurden mit 1.26 g Dimethylsulfat in 3 ccm absol. Benzol 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde aus Essigester umkristallisiert (Schmp. 129—130°).

3.795 mg Sbst.: 9.600 mg CO₂, 4.24 mg H₂O. — 7.790 mg Sbst.: 0.175 ccm N₂ (24°, 751 mm).

C₃₅H₇₅O₄NS (605.6). Ber. C 69.35, H 12.47, N 2.31. Gef. C 68.99, H 12.50, N 2.55.

175. Richard Kuhn und Dietrich Jerchel: Über Invertseifen IV; quartäre Salze von Aminphenoläthern.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]

(Eingegangen am 4. März 1940.)

Die bactericiden Eigenschaften des Phenols lassen sich bekanntlich durch Kernalkylierung steigern, und es ist auch schon mehrfach festgestellt worden, was es ausmacht, ob man die Alkylgruppe in *o*-, *m*- oder *p*-Stellung einführt. Entsprechende Prüfungen an Derivaten der Phenyl-trialkylammoniumsalze¹⁾ scheinen noch nicht unternommen worden zu sein. Angenommen, die elektrische Wechselwirkung zwischen der längeren Alkylgruppe und dem positiven N-Atom der Invertseife sei für die Einwirkung auf Proteine und Bakterien von Bedeutung²⁾, so war zu erwarten, daß bakteriologisch die *o*- und *p*-Verbindung einander ähnlich sein und sich von der *m*-Verbindung abheben würden.

Im Hinblick auf diese Frage haben wir zunächst die Methosulfate (X⁻ = H₃C.O.SO₂.O⁻) des *o*-, *m*- und *p*-Trimethyl-ammoniumphenol-*n*-dodecyläthers (I, II, III) dargestellt.

¹⁾ Nachdem durch die Arbeiten der I. G. Farbenindustrie A.-G. die bactericiden Eigenschaften langkettiger quartärer Ammoniumsalze im Zephinol u. a. bekanntgegeben worden sind (vergl. G. Domagk, Dtsch. med. Wschr. **61**, 829 [1935]), wurden ähnlich gebaute Verbindungen in großer Zahl dargestellt. Unter diesen befinden sich auch eine Reihe von *p*-Substitutionsprodukten des Anilins, die am N quartär sind. Vergl. J. R. Geigy A.-G., Schwz. Pat. 199452 (C. **1939** I, 3103); 200365 (C. **1939** I, 3801); 200667 (C. **1939** II, 228); 200669 (C. **1939** II, 229); 202160 bis 202162 (C. **1939** II, 2848); Franz. Pat. 838795 (C. **1939** II, 4593); Franz. Pat. 841506 (C. **1939** II, 2728); Franz. Pat. 842299 (C. **1939** II, 2848); Engl. Pat. 500412 (C. **1939** I, 4411); Engl. Pat. 508148 (C. **1939** II, 3194).

²⁾ Daß der elektrische Ladungszustand der Proteine von Bedeutung für die Einwirkung von Invertseifen auf Proteine ist, geht aus der von R. Kuhn u. H.-J. Bielig, B. **73**, 1086 [1940], festgestellten p_H-Abhängigkeit hervor.