

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.]

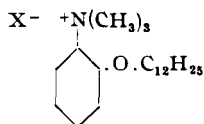
(Eingegangen am 4. März 1940.)

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.

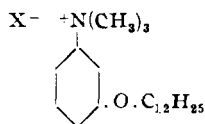
Im Hinblick auf diese Frage haben wir zunächst die Methosulfate (X⁻ = H₃C.O.SO₂.O⁻) des *o*-, *m*- und *p*-Trimethyl-ammoniumphenol-*n*-dodecyläthers (I, II, III) dargestellt.

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).

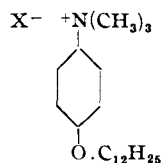
²⁾ Daß der elektrische Ladungszustand der Proteine von Bedeutung für die Einwirkung von Invertseifen auf Proteine ist, geht aus der von R. Kuhn u. H.-J. Bielig, B. **73**, 1086 [1940], festgestellten p_H-Abhängigkeit hervor.



I.



II.



III.

Zur Gewinnung von I und III haben wir das Chlorparaffin (1-Chlor-*n*-dodecan, *n*-Dodecylchlorid) mit *o*- bzw. *p*-Nitrophenolat in guter Ausbeute zum *o*- bzw. *p*-Nitrophenol-dodecyläther umgesetzt. Die anschließende Hydrierung der Nitrogruppen zum *o*- bzw. *p*-Aminophenol-dodecyläther und deren Umwandlung in die quartären Methosulfate mit Hilfe von Dimethylsulfat verliefen glatt. Für die Gewinnung der *m*-Verbindung (II) gingen wir vom technischen *m*-Dimethylaminophenol aus, das mit *n*-Dodecylchlorid veräthert wurde, worauf nur noch Dimethylsulfat an das tertiäre Amin zu addieren war.

o-, *m*- und *p*-Trimethylammonium-phenol-dodecyl-äther-methosulfat sind farblose, aus Essigester schön krystallisierende Verbindungen, die geschmacklos sind und sich in Wasser sehr leicht lösen. Die wäßr. Lösungen schäumen. Die stalagmometrische Messung der Oberflächenspannung (Tafel I) hat ergeben, daß in 0.1-proz. Lösungen die *o*-Verbindung am stärksten, die *p*-Verbindung am schwächsten capillaraktiv ist. Alle 3 Salze wirken hämolytisch. Die Verdünnung, in der noch keine Spur von Hämolyse (Erythrocyten aus Rattenblut) erkennbar ist, beträgt für die *m*- und *p*-Verbindung 1 : 100000. Die *o*-Verbindung bewirkt noch in der doppelten Konzentration (1 : 50000) keine Hämolyse, obwohl sie mit Abstand am stärksten oberflächenaktiv ist.

Tafel I.

Eigenschaften der *o*-, *m*- und *p*-Trimethylammonium-phenol-*n*-dodecyläthermethosulfate (I, II und III).

| Substanz | Schnmp. | Tropfen- zahl ³⁾ | Keine Hämolyse bis ⁴⁾ |
|------------------|---------|--------------------------------|--|
| <i>o</i> - | 104° | 92.8 | 1 : 50000 |
| <i>m</i> - | 83° | 77.7 | 1 : 100000 |
| <i>p</i> - | 120° | 73.7 | 1 : 100000 |

Hr. E. F. Möller hat den Einfluß der 3 Methosulfate auf das Wachstum von Milchsäurebakterien (*Streptobacterium plantarum*) in Glucose-Mangan-Bouillon quantitativ gemessen. Es ergab sich, daß alle 3 Äthersalze (I, II, III) eine völlige Hemmung des Wachstums in Konzentrationen von 1:400000—1:800000 bewirken und in Konzentrationen von 1:1600000 bis

³⁾ Tropfenzahl für Wasser = 43.8 (21°).

⁴⁾ Je 1 ccm gewaschene Erythrocyten (Ratte, mit 0.9-proz. NaCl-Lösung 1:40 verdünnt) zu 2 ccm Methosulfatlösung der oben angegebenen Konzentration. Endwerte nach 90 Min., Temp. 37°.

1:3200000 noch optimales Wachstum gestatten⁵⁾. Mit Dimethyl-benzyl-dodecyl-ammoniumbromid wurde volle Hemmung bei 1:800000 erreicht. Die Unterschiede zwischen der *o*-, *m*- und *p*-Verbindung liegen also innerhalb der Versuchsfehler.

Die Prüfung an pathogenen Erregern, die am Hygienischen Institut der Universität Heidelberg (Prof. Dr. I. Rodenwaldt) von Frl. Dr. M. v. Czernucki-Hrebeljanowitsch ausgeführt wurde (Tafel 2), führte im wesentlichen zu demselben Bild wie die Prüfung an den Milchsäurebakterien. Gegenüber *Staphylococcus aureus* ist die *p*-Verbindung am schwächsten, gegenüber Streptokokken am stärksten wirksam. Gegenüber Paratyphus B, Coli-, Friedländer- und Diphtherie-Bazillen sind die Unterschiede zwischen *o*-, *m*- und *p*-Verbindung nicht größer als 1:2; ein „alternierender Effekt“ ist nicht sicher feststellbar.

Tafel 2. Bactericide Wirkungen.

| Substanz | Staph. aureus | Para- typhus | Coli | Diphtherie | Friedl. | Streptok. |
|--------------------------|------------------|-----------------|---------|------------|---------|-----------|
| Tötungsgrenzen für: | | | | | | |
| <i>o</i> | 1:4800 | 1:2400 | 1:6400 | 1:2400 | 1:6400 | 1:25600 |
| <i>m</i> | 1:4800 | 1:1600 | 1:12800 | 1:1600 | 1:4800 | 1:12800 |
| <i>p</i> | 1:1600 | 1:2400 | 1:6400 | 1:2400 | 1:6400 | 1:76800 |
| Standard ⁶⁾ . | 1:1200 | 1:3200 | 1:9600 | 1:4800 | 1:6400 | 1:19200 |
| Zephirol ... | 1:1600 | 1:800 | 1:2400 | 1:800 | 1:4800 | 1:25600 |
| Wachstumsgrenzen für: | | | | | | |
| <i>o</i> | 1:19200 | 1:12800 | 1:9600 | 1:12800 | 1:19200 | 1:38400 |
| <i>m</i> | 1:19200 | 1:12800 | 1:19200 | 1:12800 | 1:19200 | 1:25600 |
| <i>p</i> | 1:25600 | 1:12800 | 1:9600 | 1:12800 | 1:19200 | 1:102400 |
| Standard ⁶⁾ . | 1:12800 | 1:4800 | 1:12800 | 1:25600 | 1:12800 | 1:25600 |
| Zephirol ... | 1:19200 | 1:6400 | 1:4800 | 1:6400 | 1:12800 | 1:38400 |

Vergleicht man die einzelnen Zahlen mit den Werten für Dodecyl-dimethyl-benzyl-ammoniumbromid, das als Standard stets mitgetestet wurde, so erkennt man, daß bei gegebener Länge der Alkylgruppe es nicht wesentlich darauf ankommt, ob sich die quartären Salze vom Benzyamin oder vom Anilin ableiten, also von 2 Basen, die chemisch und elektrochemisch ganz verschieden sind. Anscheinend werden die dielektrischen Feinheiten der hier betrachteten aromatischen Verbindungen durch die Ladung des Kations so sehr übertönt, daß es in erster Näherung nur darauf ankommt, ob das Ion durch mehr oder minder lange Alkylreste stärker oder schwächer hydrophob ist.

Beschreibung der Versuche.

1. *o*-Nitrophenol-dodecyläther.

8.9 g (0.050 Mole) trocknes, fein gepulvertes Kalium-*o*-nitrophenolat werden im Bombenrohr mit 11.5 g (0.055 Mole) 1-Chlor-*n*-dodecan, 0.20 g wasserfreiem Chlorzink und 5 ccm absol. Äthanol gut durchmischt und 8 Stdn. auf 180° erhitzt. Nach dem Erkalten spült man den Inhalt des

⁵⁾ 0.1 ccm Aufschlämmung von *Sbm. plantarum* in 5 ccm Glucose-Mangan-Bouillon bei 25°; Versuchsdauer 2—4 Tage.

⁶⁾ Dodecyl-dimethyl-benzyl-ammoniumbromid.

Rohres mit etwa 100 ccm Äther aus, filtriert und entzieht der ätherischen Lösung unverändertes *o*-Nitrophenol mit 2-*n*-Natronlauge im Scheidetrichter. Die mit Wasser gewaschene Ätherschicht trocknet man gründlich über Natriumsulfat, verdampft und destilliert den Rückstand im Vak. einer gut ziehenden Ölpumpe. Es empfiehlt sich dabei, durch die Capillare Stickstoff eintreten zu lassen oder ohne Capillare nach Einbringen eines Bausches von Glaswolle zu destillieren. Der *o*-Nitrophenol-dodecyläther geht als rotes, die Glaswandung schlecht benetzendes Öl bei 210—250° (3.5 mm) über. Die Ausbeute beträgt 55—65 % d. Th. (8.5—10 g). Bei erneuter Destillation geht fast alles bei 201—203° (3.5 mm) über. n_D^{19} 1.503.

3.190 mg Sbst.: 8.255 mg CO₂, 2.805 mg H₂O. — 6.221 mg Sbst.: 0.246 ccm N₂ (20°, 741 mm).

C₁₈H₂₉O₃N (307.2). Ber. C 70.36, H 9.45, N 4.56. Gef. C 70.57, H 9.84, N 4.49.

Die Substanz ist leicht löslich in Äther, Chloroform, Benzol, praktisch unlöslich in Wasser.

2. *o*-Aminophenol-dodecyläther.

30.7 g *o*-Nitrophenol-dodecyläther (0.1 Mol) werden in 500 ccm absol. Alkohol mit 1 g frisch reduziertem Platinoxyd katalytisch hydriert. Nach 2—4 Stdn. sind 6720 ccm H₂ (3 Mole) aufgenommen. Man filtriert, verdampft, nimmt den Rückstand in wenig Äther auf und gibt einen Überschuß von ätherischer Chlorwasserstoffsäure zu. Dabei fällt in quantitativer Ausbeute das Chlorhydrat des Amins aus. Es krystallisiert aus Alkohol in farblosen, geschwungenen Nadelchen.

3.885 mg Sbst.: 9.767 mg CO₂, 3.591 mg H₂O. — 4.290 mg Sbst.: 0.166 ccm N₂ (22°, 751 mm).

C₁₈H₃₁ON, HCl (313.7). Ber. C 68.85, H 10.28, N 4.46. Gef. C 68.56, H 10.34, N 4.42.

Der freie *o*-Aminophenol-dodecyläther scheidet sich auf Zusatz von 2-*n*-Natronlauge als Öl ab, das bald krystallin erstarrt. Sdp.₃ 188—189°. Weiße glänzende Blättchen vom Schmp. 39° (Kofler; aus wenig Benzin vom Sdp. 70—80°).

3.96 mg Sbst.: 11.325 mg CO₂, 3.995 mg H₂O. — 5.113 mg Sbst.: 0.235 ccm N₂ (21°, 753 mm).

C₁₈H₃₁ON (277.2). Ber. C 77.91, H 11.27, N 5.05. Gef. C 78.00, H 11.29, N 5.27.

Die Substanz ist leicht löslich in Äther, Benzol, Alkoholen, Chloroform, Tetrahydrofuran u. a.

3. *o*-Dimethylamino-phenol-dodecyläther.

10 g *o*-Aminophenol-dodecyläther werden mit 9.1 g Dimethylsulfat (4 CH₃ auf 1 NH₂) auf dem Dampfbad erhitzt, wobei die Temperatur nach Einsetzen der Reaktion vorübergehend auf etwa 150° steigt. Nach 2 Stdn. gießt man in 2-*n*-Natronlauge, schüttelt mit Äther aus, trocknet und destilliert. Sdp.₃ 220°. Ausb. 80 % d. Theorie. n_D^{19} 1.502. Zur Analyse wird noch 2-mal unter 3 mm destilliert.

3.385 mg Sbst.: 8.74 mg CO₂, 3.46 mg H₂O. — 5.460 mg Sbst.: 0.225 ccm N₂ (21°, 767 mm). — 4.962 mg Sbst.: 7.02 mg AgJ (Methylimid).

C₂₀H₃₃ON (305.3). Ber. C 78.61, H 11.55, N 4.59, CH₃ 9.84.

Gef. „ 78.47, „ 11.44, „ 4.83, „ 9.05.

Die Substanz ist in warmer konz. Salzsäure löslich, in Wasser nur äußerst wenig.

4. *o*-Trimethylammonium-phenol-dodecyläther-methosulfat (I).

6 g *o*-Dimethylaminophenol-dodecyläther werden mit 2.6 g frisch destilliertem Dimethylsulfat und etwa 4 ccm Benzol im Ölbad unter Rückfluß auf 120° erhitzt. Nach 1½—2 Stdn. wird im Vak. verdampft, wobei 7 g eines braunen Sirups zurückbleiben. Man löst diesen in etwa 20 ccm Methanol, schüttelt mit etwas Bariumcarbonat durch, filtriert und versetzt in der Siedehitze mit etwas Tierkohle. Das Filtrat wird verdampft und der Rückstand in heißem Essigester (etwa 10 ccm) aufgenommen, aus dem sich beim Erkalten das Methosulfat in schönen, farblosen, sternförmig angeordneten Nadelchen abscheidet. Schmp. 102—104° (Kofler).

3.800 mg Sbst.: 8.370 mg CO₂, 3.18 mg H₂O. — 5.960 mg Sbst.: 0.158 ccm N₂ (22°, 751 mm). — 5.870 mg Sbst.: 12.495 mg AgJ (Methylimid).

C₂₂H₄₁O₆NS (431.3). Ber. C 61.21, H 9.58, N 3.25, CH₃ 13.92.

Gef. „ 60.07, „ 9.36, „ 3.10, „ 13.61.

Die Substanz ist sehr leicht löslich in Wasser, gut löslich in Methanol, Alkohol und in Äther. Sie ist geschmack- und geruchlos.

5. *p*-Nitrophenol-dodecyläther.

8.9 g (0.05 Mole) Kalium-*p*-nitrophenolat, 13.5 g *n*-Dodecylbromid und 0.20 g wasserfreies Chlorzink in 5 ccm absol. Alkohol lieferten nach dem für die *o*-Verbindung angegebenen Verfahren 7.7 g (50% d. Th.) Nitroäther vom Sdp.₃ 220—240° als gelbrotes, rasch erstarrendes Öl. Aus absol. Alkohol krystallisiert die Substanz in glänzenden, grünstichig gelben Nadeln vom Schnp. 55° (Kofler).

3.945 mg Sbst.: 10.195 mg CO₂, 3.40 mg H₂O. — 6.278 mg Sbst.: 0.240 ccm N₂ (23°, 749 mm).

C₁₈H₂₉O₃N (307.2). Ber. C 70.36, H 9.45, N 4.56. Gef. C 70.48, N 9.64, N 4.35.

6. *p*-Aminophenol-dodecyläther-chlorhydrat.

30.7 g (0.1 Mol) *p*-Nitrophenol-dodecyläther in 500 ccm Eisessig wurden mit 1 g reduziertem Platinoxid und Wasserstoff geschüttelt. Nach 4 Stdn. war die H₂-Aufnahme beendet (verbr. 6620 ccm, ber. 6720 ccm). Das der *o*-Verbindung entsprechend isolierte Chlorhydrat wurde zur Analyse aus Alkohol und Methanol umkrystallisiert. Schmp. 103—106° (Kofler).

3.895 mg Sbst.: 9.85 mg CO₂, 3.55 mg H₂O.

C₁₈H₃₁ON, HCl (313.7). Ber. C 58.85, H 10.28. Gef. C 68.97, N 10.20.

7. *p*-Trimethylammonium-phenol-dodecyläther-methosulfat(III).

15.7 g (0.05 Mole) Chlorhydrat werden mit 2-*n*. Natronlauge übergossen und das Amin in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen und Verdampfen wird der krystallisierte Rückstand mit 20 g (0.158 Molen) Dimethylsulfat im Ölbad 2 Stdn. auf 120° erhitzt. Anschließend wird im Vak. von überschüss. Dimethylsulfat befreit, in etwa 100 ccm Methanol gelöst, mit Bariumcarbonat entsäuert, mit Tierkohle geklärt und zur Trockne gebracht. Wir erhielten 12.4 g (58% d. Th.) quartäres Salz, das nach dem Umkrystallisieren aus wenig Essigester farblose eisblumenartige Krystalle vom Schmp. 118—120° (Kofler) darstellte.

3.905 mg Sbst.: 8.79 mg CO₂, 3.33 mg H₂O. — 4.956 mg Sbst.: 0.136 ccm N₂ (22°, 751 mm). — 4.590 mg Sbst.: 9.295 mg AgJ (Methylimid).

C₂₂H₄₁O₆NS (431.3). Ber. C 61.21, H 9.58, N 3.25, CH₃ 13.92.

Gef. „ 61.39, „ 9.54, „ 3.15, „ 12.96.

8. *m*-Dimethylaminophenol-dodecyläther.

8.8 g (0.05 Mole) *m*-Dimethylamino-kaliumphenolat, 11.5 g (0.055 Mole) *n*-Dodecylchlorid, 0.2 g wasserfreies Chlorzink und 5 ccm absol. Alkohol werden 6—8 Stdn. im Bombenrohr auf 180° erhitzt. Man nimmt in Äther auf, filtriert, verdampft und destilliert. Der Dimethylaminoäther geht als Öl bei 200—210° (3 mm) über und erstarrt sofort. Ausb. 6.8—7 g. Aus absol. Alkohol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 28—29° (Kofler).

2.890 mg Sbst.: 8.40 mg CO₂, 3.02 mg H₂O. — 6.604 mg Sbst.: 0.261 ccm N₂ (22°, 767 mm). — 4.862 mg Sbst.: 7.10 mg AgJ (Methylimid).

C₂₀H₃₅ON (305.3). Ber. C 78.61, H 11.55, N 4.59, CH₃ 9.84.

Gef. „ 79.27, „ 11.99, „ 4.61, „ 9.34.

Die Löslichkeitseigenschaften sind denjenigen der *o*-Verbindung ähnlich.

9. *m*-Trimethylammonium-phenoldodecyläther-methosulfat (II).

10.2 g ($\frac{1}{30}$ Mol) *m*-Dimethylaminoäther werden mit 5 ccm Benzol übergossen und mit 4.5 g Dimethylsulfat ($\frac{1}{28}$ Mol) 1—2 Stdn. im Ölbad auf 120° erhitzt. Nach der üblichen Reinigung erhielten wir 11.9 g (83% d. Th.) quartäres Salz, das sich aus Essigester in sternförmig angeordneten, farblosen Nadelchen vom Schmp. 82—83° (Kofler) abschied.

3.815 mg Sbst.: 8.61 mg CO₂, 3.33 mg H₂O. — 6.612 mg Sbst.: 0.174 ccm N₂ (19°, 756 mm). — 4.557 mg Sbst.: 9.56 mg AgJ (Methylimid).

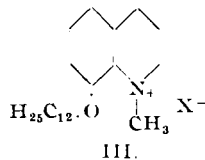
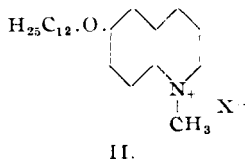
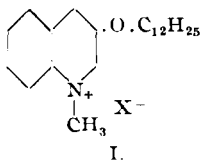
C₂₂H₄₁O₅NS (431.3). Ber. C 61.21, H 9.58, N 3.25, CH₃ 13.92.

Gef. „ 61.55, „ 9.76, „ 3.06, „ 13.42.

176. Richard Kuhn und Otto Westphal: Über Invertseifen V; quartäre Salze von stellungsisomeren Oxy-chinolinäthern.

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

In der voranstehenden Untersuchung wurde geprüft, welchen Einfluß die *o*-, *m*- und *p*-Stellung einer quartären Ammoniumgruppe am Phenol-*n*-dodecyläther auf die bactericiden Eigenschaften ausübt. Hier wird in entsprechender Weise über die Methosulfate des 3-, 6- und 8-Oxy-chinolin-dodecyläthers berichtet.



Diese Salze sind schön krystallisierende Substanzen, deren wäßrige Lösungen lebhaft blau bis violett fluorescieren und stark schäumen. In den meisten organischen Mitteln, mit Ausnahme von Äther und Petroläther, sind sie gut löslich. Die Schmelzpunkte der quartären Methosulfate fallen in der Reihe 3-, 6-, 8- ab, und in derselben Reihenfolge verringert sich auch die Tropfenzahl der 0.1-proz. wäßrigen Lösungen (Tafel 1).