



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 245 361 A1

4(51) A 61 L 2/16
A 01 N 33/12

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 L / 286 452 8

(22) 24.01.86

(44) 06.05.87

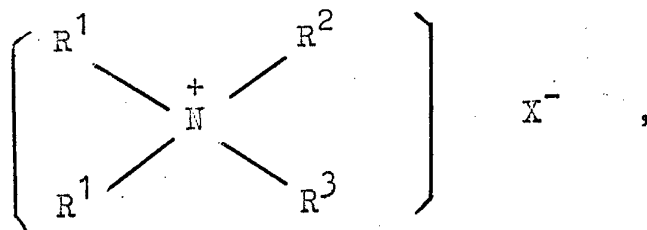
(71) VEB Chemiekombinat Bitterfeld, 4400 Bitterfeld, Zörbiger Straße, DD
(72) Röthling, Tilo, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Naumann, Jutta; Thust, Ulf, Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Walek, Wolfgang, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Wigert, Heinz, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Biering, Holger, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Luthardt, Horst, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Brunner, Gerhard, Dipl.-Chem.; Hölzel, Horst, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Pfeiffer, Hans-Dieter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Poppe, Regina, Dipl.-Chem.; Renner, Peter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Schwotzer, Horst, Dr. rer. nat. Dipl.-Biol.; Trautner, Kurt, Dipl.-Chem., DD

(54) Bakterizide und fungizide Mittel

(57) Die Erfindung betrifft neue bakterizide und fungizide Mittel, die quaternäre Ammonium-dithiocarbamate als Wirkstoffe enthalten. Die neuen Verbindungen können mit besonders gutem Erfolg zur Bekämpfung von schädigenden Mikroorganismen in industriellen Bereichen sowie von Krankheitserregern im Gesundheitswesen eingesetzt werden.

Erfindungsanspruch:

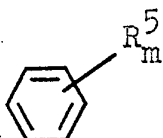
1. Bakterizide und fungizide Mittel auf der Basis quaternärer Ammoniumverbindungen, vorzugsweise zur Bekämpfung schädigender Mikroorganismen in industriellen Bereichen und im Gesundheitswesen, **gekennzeichnet dadurch**, daß sie neben üblichen Hilfs- und Trägerstoffen als Wirkstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

R^1 für (C_1-C_4) -Alkyl

R^2 für (C_1-C_4) -Alkyl oder CH_2-

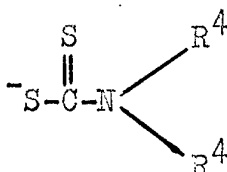


R^3 für $(C_{10}-C_{15})$ -Alkyl, $(C_{16}-C_{18})$ -Alkyl oder CH_2CONH -Alkyl,

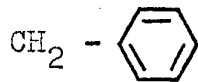
R^5 für Cl,

m für 1 oder 2 und

X^- für einen Dithiocarbamatrest



in dem R^4 gleich oder verschieden ist und H, (C_1-C_4) -Alkyl



oder



bedeutet oder

X^- für einen heterocyclischen Rest, der den Dithiocarbamatrest inkorporiert enthält, steht, enthalten.

2. Bakterizide und fungizide Mittel nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß in den Formulierungen außer den erfindungsgemäßen Wirkstoffen auch andere bakterizide und fungizide Mittel enthalten sein können.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft bakterizide und fungizide Mittel, die zur Desinfektion geeignet sind und zur Bekämpfung von schädigenden Mikroorganismen in industriellen Bereichen verwendet werden können.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Das Auftreten und die Ausbreitung von schädigenden Mikroorganismen führen zur Schädigung industrieller Produkte oder zur Kontamination technischer Anlagen und verursachen dadurch Verluste in der Wirtschaft. Durch den Einsatz geeigneter Mittel versucht man, die Verluste so gering wie möglich zu halten. Für solche Zwecke ist der Einsatz chemischer Desinfektionsmittel bzw. entsprechender Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen bekannt. Ihre Anwendungsfähigkeit in der Praxis ist jedoch eingeschränkt, z. B. durch hohe Toxizität, Wirkungslücken, pH-Abhängigkeit der Wirkung, Unverträglichkeiten, nicht ausreichende Löslichkeit, hohe Korrosivität oder zu geringe Umweltfreundlichkeit.

Bekannt sind quaternäre Ammoniumverbindungen, die überwiegend Chloride als Anionen enthalten. Darüber hinaus sind auch quaternäre Ammoniumverbindungen bekannt, die Bromid-, Methosulfat-, Ethosulfat-, Tosylat- und Salicylat-Ionen enthalten (z. B. FR-PS 1513829).

Aus der Reihe der S-analogen Kohlensäure- und Carbaminsäurederivate sind z. B. Thiokohlensäure-diphenylester (CH-PS 477 160), N-(3,4-Dichlor-phenylalkyl)-thiocarbamate (DE-PS 1 201 008), 3,4-Dichlorphenyl-thiono-carbamate (DE-PS 1 176 796) und N,N-Dialkyldithiocarbamate (DE-PS 1 912 126, DE-PS 2 204 765) als antimikrobielle Wirkstoffe bekannt. Dithiocarbamate werden insbesondere als Fungizide im Pflanzenschutz eingesetzt.

Ihre Eigenschaften und ihre Anwendung in der Agrokultur werden z. B. in Thorn, G. D. und R. A. Ludwig: The Dithiocarbamates and related compounds, Elsevier 1962, beschrieben. Der Nachteil dieser Verbindungen besteht in vorhandenen Wirkungslücken, relativ geringer Wirksamkeit, Hautunverträglichkeit, Allergiewirkung und damit verbundener beschränkter Anwendbarkeit.

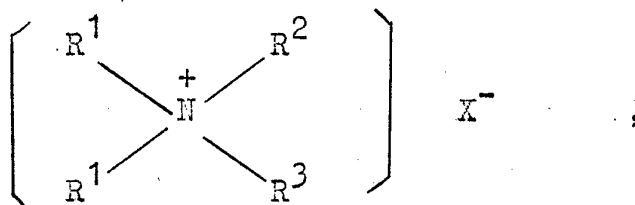
Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, neue antimikrobielle Mittel zu finden, die sich durch ihre gute Wirkung, der universellen Einsatzbarkeit und geringen Toxizität auszeichnen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, durch eine weitere Modifikation der Struktur quaternärer Ammoniumverbindungen neue Wirkstoffe mit einer breiten praktischen Anwendung zu finden.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die neuen Mittel neben üblichen Hilfs- und Trägerstoffen als Wirkstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel enthalten



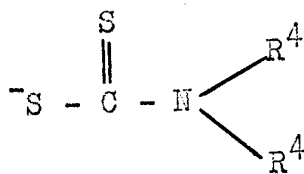
in der
R¹ für (C₁-C₄)-Alkyl

R² für (C₁-C₄)-Alkyl oder CH₂--R⁵_m,

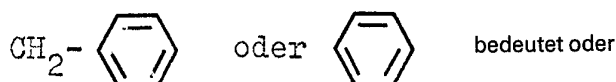
R³ für (C₁₀-C₁₅)-Alkyl, (C₁₆-C₁₈)-Alkyl oder CH₂CONH-Alkyl,

R⁵ für Cl, m für 1 oder 2 und

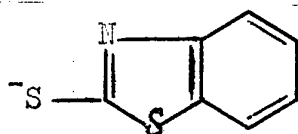
X⁻ für einen Dithiocarbamatrest steht



in dem
R⁴ gleich oder verschieden ist und H, (C₁-C₄)-Alkyl,



einen heterocyclischen Rest bedeutet, der den Dithiocarbamatrest inkorporiert enthält, z. B. den Rest



Diese erfindungsgemäßen Wirkstoffe eignen sich in üblichen Formulierungen als bakterizide und fungizide Mittel. Außerdem sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Desinfektion geeignet. Weiterhin wurde gefunden, daß man die erfindungsgemäßen bakteriziden und fungiziden Mittel mit besonders gutem Erfolg zur Bekämpfung von schädigenden Mikroorganismen in industriellen Bereichen einsetzen kann. Sie können auch zur Konservierung technischer Anlagen dienen. In der Tabelle 1 sind Beispiele der erfindungsgemäßen Verbindungen genannt.

Tabelle 1

Verb.	R ¹	R ²	R ³	X
A	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₀₋₁₅ H ₂₁₋₂₇	S-C(S)NHCH ₂ C ₆ H ₅
B	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₀₋₁₅ H ₂₁₋₂₇	S-C(S)N(C ₃ H ₇ -iso) ₂
C	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₀₋₁₅ H ₂₁₋₂₇	S-C(S)N(CH ₃) ₂
D	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₀₋₁₅ H ₂₁₋₂₇	S-C(S)N(C ₂ H ₅) ₂
E	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₀₋₁₅ H ₂₁₋₂₇	S-C(S)NHC ₂ H ₅
F	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₀₋₁₅ H ₂₁₋₂₇	S-C(S)NHCH ₃
G	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₀₋₁₅ H ₂₁₋₂₇	S-C(S)N(C ₂ H ₅)C ₆ H ₅
H	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₀₋₁₅ H ₂₁₋₂₇	
I	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CONH-C ₁₀₋₁₄ -alkyl	S-C(S)N(CH ₃) ₂
K	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₄ -Cl-p	C ₁₀₋₁₅ H ₂₁₋₂₇	S-C(S)N(C ₂ H ₅) ₂
L	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₆₋₁₈ H ₃₃₋₃₇	S-C(S)N(CH ₃) ₂
M	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₆₋₁₈ H ₃₃₋₃₇	

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden durch Umsetzung von wäßrigen Lösungen der quaternären Ammoniumhalogenide mit Dithiocarbamaten und Extraktion der Endprodukte mit einem organischen Lösungsmittel, z. B. Chlorbenzol oder Butanol, hergestellt.

Die erfindungsgemäßen Mittel zeichnen sich durch eine hohe Wirksamkeit, verbunden mit einem breiten Wirkungsspektrum im bakteriziden und fungiziden Bereich, aus. Darüber hinaus sind diese Mittel sehr anwendungsfreundlich durch ihre niedrige Toxizität sowie ihre gute Materialverträglichkeit.

Die Wirkstoffe können in Verbindung mit Lösungsmitteln und/oder oberflächenaktiven Stoffen in die üblichen Formulierungen übergeführt werden.

Diese Formulierungen werden in bekannter Weise hergestellt, z. B. durch Vermischen der Wirkstoffe mit den Lösungsmitteln und gegebenenfalls oberflächenaktiven Stoffen.

Als Lösungsmittel kommen im wesentlichen in Frage: Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol und/oder Wasser.

Als oberflächenaktive Stoffe kommen vor allem nichtionogene Tenside vom Typ Polyoxyethylen-fettalkohol-ether und/oder Alkylaryl-polyglycol-ether in Frage.

Die Formulierungen enthalten im allgemeinen 0,1 % bis 20 %, vorzugsweise zwischen 0,5 % und 5 %, Wirkstoff.

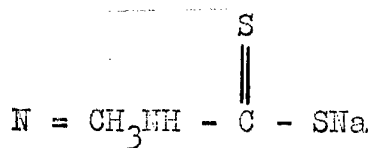
Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können in den Formulierungen in Mischung mit anderen bekannten Wirkstoffen vorliegen, wie Aldehyden, z. B. Formaldehyd, Glyoxal, Glutradialdehyd Phenolen, z. B. 4-Chlor-3-methylphenol, 2-Phenylphenol, 4-Hydroxydiphenylmethan, 4-Chlor-1-benzylphenol, 4-Chlor-3,5-dimethylphenol, 2,4-Dichlor-3,5-dimethylphenol oder Organozinnverbindungen, z. B. Tri-n-butylzinn-benzonat.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen bakteriziden und fungiziden Mittel wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht.

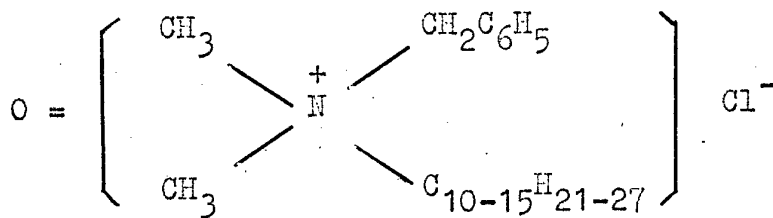
Ausführungsbeispiele

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne sie einzuschränken.

In den Tabellen 2 und 3 haben die Substanzen A-M die in Tabelle 1 angegebene Bedeutung, die Substanzen N und O stehen als Vergleichsprodukte der als Ausgangsprodukte eingesetzten Dithiocarbamate bzw. quaternäre Ammoniumhalogeniden.



N-Methyldithiocarbat



Dimethyl-C₁₀₋₁₅-alkyl-benzyl-ammoniumchlorid

Die nachfolgenden Wirkstoffe A–M werden in einer Konzentration von 1% in Verbindung mit geeigneten Lösungsvermittlern und 5% Ethylglykol, hergestellt und zur Prüfung auf bakterizide und fungizide Wirksamkeit verwendet. Diese Prüflösungen lassen sich mit Wasser beliebig verdünnen.

Beispiel 1

Bakterizide Wirksamkeit

Die Prüfung erfolgt im Suspensionstest (Beck, E. G., J. Borneff, L. Grün u. a.: Empfehlungen für die Prüfung und Bewertung der Wirksamkeit chemischer Desinfektionsverfahren, Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B 165 [1977] 335–380).

Zu 10 ml Prüflösung mit unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen werden 0,1 ml einer 16–18stündigen Bouillonkultur der Testbakterien gegeben und vermischt. Nach einer Einwirkzeit von 2–120 min wird jeweils eine Platinöse Gemisch entnommen und in 10 ml Nährbouillon überführt. Der Nährbouillon werden zur Neutralisation der Wirkstoffe 3% Tween 80 (Dodecylmercaptan 80%ig) 0,3% Lecithin zugesetzt. Anschließend wird bei 37°C bebrütet. Zur Auswertung werden die Einwirkzeiten in Minuten ermittelt, nach denen kein Wachstum der Testbakterien mehr feststellbar ist.

Testbakterien: 1. Staphylococcus aureus
2. Escherichia coli
3. Pseudomonas seruginosa

Tabelle 2

Verbindung	Wirkstoffkonz. der Prüflösung in %	Testbakterien		
		1	2	3
A	0,1	30	30	120
	1,0	5	5	15
B	0,1	30	60	120
	1,0	5	2	30
C	0,1	60	30	120
	1,0	2	2	30
D	0,1	60	60	120
	1,0	10	30	30
E	0,1	30	60	120
	1,0	5	2	2
F	0,1	15	60	120
	1,0	2	2	2
G	0,1	60	15	120
	1,0	5	2	10
H	0,1	120	120	120
	1,0	15	10	60
I	0,1	60	60	120
	1,0	2	5	15
K	0,1	15	30	30
	1,0	2	2	2
L	0,1	30	20	60
	1,0	2	2	5
M	0,1	10	15	30
	1,0	2	2	5
N	1,0	>120	>120	>120
O	1,0	2	2	2

Beispiel 2

Fungizide Wirksamkeit

Die Prüfung erfolgt im Suspensionstest. Zu 10 ml Prüflösung mit einem Wirkstoffgehalt von 1% werden 0,1 ml eines standardisierten Homogenisats der Testpilze gegeben und vermischt.

Nach unterschiedlichen Einwirkungszeiten zwischen 2 und 120 Minuten wird jeweils eine Platinöse Gemisch entnommen und in 10 ml Nährmedium für Pilze (Sabouraud-Nährmedium) überführt. Dem Nährmedium werden zur Neutralisation des Wirkstoffes 3% Tween 80 (Dodecylmercaptan 80%ig) und 0,3% Lecithin zugesetzt. Anschließend wird bei 20°C bis zu 4 Wochen bebrütet. Zur Auswertung werden die Einwirkungszeiten in Minuten ermittelt, nach denen kein Wachstum der Testpilze mehr feststellbar ist.

Testpilze: 1. *Candida albicans*
 2. *Trichophyton mentagrophytes*
 3. *Penicillium notatum*
 4. *Aspergillus niger*

Tabelle 3

Verbindung	Wirkstoffkonz. der Prüflösung in %	Testpilze			
		1	2	3	4
A	1,0	120	30	120	60
B	1,0	10	10	10	15
C	1,0	5	5	15	15
D	1,0	2	2	2	5
E	1,0	2	10	2	5
F	1,0	2	2	2	2
G	1,0	60	5	10	10
H	1,0	30	5	10	10
I	1,0	5	10	10	15
K	1,0	2	5	10	15
L	1,0	2	5	5	10
M	1,0	2	10	5	5
N	1,0	>120	>120	>120	>120

Aus den Tabellen 2 und 3 ist die gute bakterizide und fungizide Wirkung gegenüber der als Ausgangsverbindung eingesetzten Verbindung Na-N-methyldithiocarbamat zu sehen. Gegenüber quaternären Ammoniumhalogeniden haben die erfindungsgemäßen Verbindungen aufgrund ihrer geringen Wasserlöslichkeit Vorteile in bestimmten Anwendungsgebieten, z. B. bei der Flächendesinfektion.

Ferner haben die erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den quaternären Ammoniumhalogeniden Anwendungsvorteile durch ihre geringere Toxizität. So liegt die LD₅₀ p. c. Ratte für das Dimethyl-alkyl-benzylammonium-chlorid (Benzalkoniumchlorid) bei 450–750 mg/kg, für die erfindungsgemäßen Verbindungen C und D liegt die LD₅₀ p. c. Ratte bei 1044 mg/kg bzw. 1531 mg/kg.