

Bakteriostatisch wirksame Trichloräthylidenketone

Es sind in jüngster Zeit eine ganze Anzahl Arbeiten über antibakteriell wirksame Verbindungen vom Typus α, β -ungesättigter Ketone erschienen. Den Ausgangs-

punkt bildete die Vermutung von GEIGER und CONN¹, daß die beiden antibiotisch aktiven Substanzen Penicillinsäure und Clavatin ihre Wirksamkeit dem Strukturprinzip $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ verdanken.

¹ J. Amer. Chem. Soc. 67, 112 (1945).

Tabelle I

Wachstumshemmung von Verbindungen vom Typus $\text{R}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CCl}_3$. Die Zahlen bedeuten die Grenzverdünnungen, bis zu welchen das Wachstum völlig aufgehoben wird (Ablesung nach 24 Stunden)

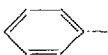


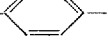
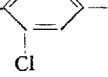
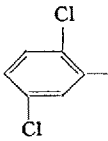
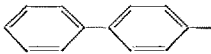
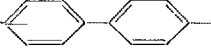
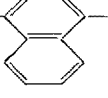

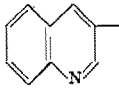


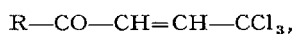
| Lauf. Nr. | R = | F. bzw. Kp. | Enterococcus | Staph. aur. | Strept. haem. | Esch. Coli | Paratyph. B |
|-----------|---|-------------|--------------|-------------|---------------|------------|-------------------|
| 1 |  | F. 102° | 1:40 000 | 1:200 000 | 1:200 000 | 1:1000 | 1:2000 |
| 2 | C_2H_5-  | F. 41–42° | 1:40 000 | 1:400 000 | 1:1 000 000 | 1:10 000 | 1:2000 |
| 3 | $\text{CH}_3\text{O}-$  | F. 67–68° | 1:10 000 | 1:1 000 000 | 1:200 000 | >1:1000 | ≥1:2000 |
| 4 | $\text{Cl}-$  | F. 115–16° | 1:40 000 | 1:1 000 000 | 1:1 000 000 | >1:1000 | ≥1:1000 |
| 5 | $\text{Cl}-$  | F. 66–67° | 1:400 000 | 1:400 000 | 1:400 000 | ca. 1:5000 | 1:4000 |
| 6 |  | F. 57–58° | 1:1 000 000 | 1:2 000 000 | 1:1 000 000 | ≥1:1000 | 1:2000 bis 1:4000 |
| 7 |  | F. 119–20° | 1:20 000 | 1:1 000 000 | 1:2 000 000 | >1:1000 | ≥1:1000 |
| 8 | $\text{NaO}_3\text{S}-$  | — | >1:1000 | >1:1000 | >1:1000 | >1:1000 | 1:1000 |
| 9 | $\text{Cl}-$  | F. 75–76° | 1:100 000 | 1:2 000 000 | 1:4 000 000 | 1:2000 | 1:2000 |
| 10 |  | F. 78° | 1:20 000 | 1:200 000 | 1:200 000 | 1:4000 | 1:10 000 |
| 11 |  | F. 135° | 1:20 000 | 1:200 000 | 1:400 000 | 1:2000 | 1:10 000 |
| 12 |  | F. 63° | 1:40 000 | 1:200 000 | 1:400 000 | 1:2000 | 1:10 000 |
| 13 | $\text{Br}-$  | F. 74° | 1:100 000 | 1:200 000 | 1:200 000 | 1:10 000 | 1:10 000 |
| 14 | CH_3- | | 1:4000 | 1:40 000 | 1:40 000 | 1:20 000 | 1:10 000 |

Tabelle II
Verschiedene Typen

| Lauf. Nr. | Formel | F. | Entero-coccus | Staph. aur. | Strept. haem. | Esch. Coli | Paratyph. B. |
|-----------|--------|----------|---------------|---------------------|---------------------|-------------|-------------------|
| 15 | | 118–119° | 1:1000 | 1:2000 | 1:10 000 | 1:1000 | 1:1000 |
| 16 | | 125° | 1:1000 | 1:2000 | 1:2000 bis 1:10 000 | ≥ 1:1000 | 1:1000 bis 1:2000 |
| 17 | | 109° | 1:1000 | 1:2000 | 1:2000 bis 1:10 000 | ≥ 1:1000 | 1:2000 |
| 18 | | 74° | 1:2000 | 1:40 000 | ca. 1:50 000 | nicht gepr. | 1:2000 |
| 19 | | 55° | ≥ 1:2000 | 1:2000 bis 1:10 000 | 1:2000 bis 1:10 000 | ≥ 1:1000 | 1:2000 |

Im Rahmen eigener Untersuchungen auf dem Gebiete der Chemotherapie fanden wir, daß Trichloräthylidenketone von der Struktur



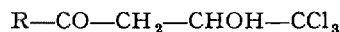
in welchen die Äthylenbindung nicht nur durch die Ketogruppe, sondern auch noch durch die Trichlormethylgruppe aktiviert ist, ganz besonders hohe Wirksamkeit, vor allem gegen gram-positive Keime, besitzen. Die Tabellen I und II geben eine Übersicht über die Wachstumshemmung bei einzelnen Mikroorganismen, wobei nur eine Auswahl der hergestellten und geprüften Verbindungen wiedergegeben ist.

Die besten Hemmungswerte gegen Streptokokken und Staphylokokken werden bei den ungesättigten Ketonen der aromatischen Reihe (Verb. 1 bis 9) gefunden. Die Erzielung völliger Wachstumshemmung mit Konzentrationen unter 1 mg im Liter erscheint für solche einfachen Verbindungen sehr beachtlich (besonders Verbindung 5, 6, 7 und 9). Bei Nr. 5, und vor allem 6 ist auch die gute Wirksamkeit gegenüber Enterokokken bemerkenswert. Die Einführung der polaren Gruppe $-SO_3Na$ (siehe Nr. 8) hebt den antibakteriellen Effekt völlig auf. Interessant ist, daß auch Verbindungen mit dem Pyridin- und Chinolinring (Nr. 10 und 11) beträchtliches Hemmungsvermögen aufweisen. Ist $R = \text{Methyl}$ (Verbindung 14), so fällt die Aktivität ab, wobei sich allerdings umgekehrt der Wert gegen *Esch. Coli* und *Paratyph. B.* bedeutend verbessert.

Der Ersatz der Trichlormethylgruppe durch Methyl oder Phenyl (Tab. II, Nr. 18 und 19, verglichen mit Nr. 13 bzw. Nr. 1 von Tab. I) bringt, wie zu erwarten war, eine Abschwächung mit sich. Fehlt die Doppelbindung (gesättigte Oxyketone 15, 16 und 17 der Tab. II), so ist die Wirkung ebenfalls bedeutend geringer als bei den entsprechenden ungesättigten Verbindungen Nr. 4, 10 und 12 (Tab. I).

Die bakterizide Wirkung war der bakteriostatischen in allen Fällen unterlegen.

Die Darstellung der Trichloräthylidenketone erfolgt in einfacher Weise aus den entsprechenden Methylketonen $R-COCH_3$ und wasserfreiem Chloral, wobei zunächst die Additionsprodukte



entstehen. Durch Wasserabspaltung mit konz. Schwefelsäure, in einzelnen Fällen mit Oleum oder mit Phosphor-pentoxyd, werden daraus die ungesättigten Ketone gebildet. Phosphor-pentoxyd ist vor allem in jenen Fällen anzuwenden, wo Sulfurierung erfolgen kann.

Die Prüfung auf antibakterielle Wirkung erfolgte in Glukose-Bouillon. Als Inokulum wurden 0,2 cm³ einer 24stündigen Kultur angewandt.

J. DRUEY, P. SCHMIDT und L. NEIPP

Forschungslaboratorien der CIBA, Aktiengesellschaft, Basel, den 18. April 1950.

Summary

The bacteriostatic action of a series of trichloroethylidene-ketones $R-CO-CH=CH-CCl_3$ is described. Certain compounds, wherein R is a halogen-substituted aromatic ring, are active in a dilution up to 1:4 millions (0.25 mg in a liter) against *Strept. haem.*

Etude au microscope à contraste de phase du coagulocyte, du nuage granulaire et de la coagulation plasmatique dans le sang des Insectes

La présente note résume les résultats de l'observation, au moyen du microscope à contraste de phase, de la coagulation du sang de deux Orthoptères (*Gryllulus domesticus* et *Carausius morosus*). Ce procédé présente le grand avantage de rendre inutile l'emploi de procédés de fixation ou de coloration, indispensables jusqu'ici à l'étude microscopique de la coagulation.