



Teil A.

Das Sulfanilamid und seine Derivate.

I. Kapitel.

Die Entdeckung des Prontosil.

Das Prontosil wurde im Jahre 1932 von *Mietzsch* und *Klarer*²⁷⁵ synthetisiert. Noch im selben Jahre hat *Domagk*⁷⁴ festgestellt, dass das Prontosil rubrum, das 4-Sulfamido-2',4'-diaminoazobenzol, gegen die allgemeine Streptokokkeninfektion eine derart energische Heilwirkung besitzt, dass sie in der experimentellen Medizin ohnegleichen steht. Seine ersten Beobachtungen — die er erst 1935 publizierte — lassen sich mit dem hier zu beschreibenden Versuch veranschaulichen. Zehn bestimmt tödliche Dosen eines mässig virulenten hämolytischen Streptokokkenstammes (d. l. m. = 3×10^{-5} ccm Bouillonkultur) wurden Mäusen intraperitoneal injiziert. 14 Kontrolltiere dieser Gruppe gingen innerhalb 24—48 Stunden ausnahmslos ein, während die identisch infizierten 12 Tiere, die per os 10—500 mg/kg Prontosil erhielten, sich selbst eine Woche später als gesund erwiesen. Dieses überraschende Ergebnis war um so ermunternd, als das Mittel verhältnismässig wenig toxisch war: 500 mg/kg wurden von den Mäusen symptomfrei vertragen. Nicht nur diese experimentellen Beobachtungen, sondern auch die mit der Arbeit *Domagks* gleichzeitig veröffentlichten klinischen Erfahrungen von *Klee* und *Römer*,¹⁹¹ ferner *Schreus*,³³² haben auch die Pessimisten überzeugt, dass die Chemotherapie der bakteriellen Infektionen schliesslich geschaffen wurde und die Medizin im Prontosil ein Mittel in die Hände bekam, dessen ätiologische Wirksamkeit alle bisherigen übertrifft. Diese wichtigen Beobachtungen haben zu einer Anzahl von experimenteller und klinischer Arbeiten Anlass gegeben, die noch im selben Jahre zur Widerlegung der Annahme *Domagks* hinsichtlich des Wirkungsmechanismus des Prontosil führten. *Domagk* glaubte nämlich den wirksamen Bestandteil der Verbindung in der mit ihrem Farbstoffcharakter zusammenhängenden Azogruppe gefunden zu haben. Bald hat es sich aber herausgestellt, dass die chemotherapeutische Wirkung nicht auf die erwähnte Gruppe, sondern auf einen anderen Teil des Prontosilmoleküls zurückzuführen ist.

Aus dem Fournauschen Institut haben *J.* und *Mme J. Tréfouel*, *Nitti* und *Bovet*³⁶¹ schon im November 1935 berichtet, dass durch die Diazotierung des p-Aminobenzolsulfonamids, ferner durch Kuppelung verschiedener Phenole und Aniline eine ganze Reihe der wirksamen Azofarbstoffe gewonnen werden kann. Alle Farbstoffe, bei deren Syn-

these vom p-Aminobenzolsulfonamid ausgegangen wurde, erwiesen sich als wirksam, während die aus anderen Ausgangsverbindungen abgeleiteten Azofarbstoffe unwirksam waren. Von dieser Beobachtung veranlasst, haben sie auch das von den Chemikern wohlbekannt, und einfach gebaute, von *Gelmo*¹²⁴ bereits 1908 hergestellte p-Aminobenzolsulfonamid erprobt. Entsprechend ihrer Vermutung war diese einfache, farblose Verbindung gegen die Streptokokkeninfektionen der Mäuse und Kaninchen ebenso wirksam, wie ihre verwickelten Azofarbstoffderivate, z. B. das Prontosil. Ihre Beobachtungen wurden kurz darauf von *Goissedet*¹²⁵ und seinen Mitarbeitern bestätigt.

Auf Grund dieser Erfahrungen erhebt sich der Gedanke, ob das Prontosilmolekül als solches vielleicht unwirksam sei und erst im Organismus, nach seiner Verwandlung durch Reduktion zum p-Aminobenzolsulfonamid wirke. Dieser Gedanke war um so mehr zu erwägen, als die Spaltung der Azoverbindungen durch Reduktion ein den Chemikern bekannter Prozess war. Die Reduktion des Prontosil geht schon unter der Einwirkung milder Reduzierstoffe vonstatten; so haben 1937 *Bliss* und *Long*²⁴ gezeigt, dass die Reduktion auch von dem physiologisch wichtigen Cystein in Gang gesetzt wird. Weitere Untersuchungen haben über jeden Zweifel bewiesen, dass nicht das Prontosil selber sondern sein Spaltprodukt wirksam ist. *Fuller*¹¹⁵ (1937) konnte im Urin und im Blut von Individuen, die mit Prontosil rubrum oder dem ähnlich wirkenden aber leichter löslichen Prontosil solubile (Dinatriumsalz der 4'-Sulfoamido-phenylazo-7-acetylamino-oxynaphtalin-3,6-disulfosäure) behandelt wurden, beträchtliche Mengen eines diazotierbaren und nachher mit Thymolgekuppelt ein farbiges Präparat liefernden Stoffes nachweisen. Durch die quantitative Bestimmung dieses Stoffes hat er festgestellt, dass 75% des einverleibten Prontosil unter Reduktion gespalten wird und in dieser Form im Kreislauf strömt bzw. mit dem Urin ausgeschieden wird. Aus dem Urin einer Kranken konnte er nach Verabreichung von 4,8 g Prontosil peroral und 3,0 g Prontosil solubile i. v. 0,8 g p-Aminobenzolsulfonamid isolieren. Dieser Befund beweist, dass die Spaltung des Prontosil tatsächlich im Sinne der Annahme erfolgt. *Barron* und *Jacobs*⁹ fanden für das Prontosil bei pH 6,93 ein Reduktionspotential von 0,100—0,01 Volt; demnach kann das Prontosil von zahlreichen Redox-Systemen des Organismus reduziert und in dieser Weise gespalten werden.

Obwohl die obigen Beobachtungen bewiesen haben, dass ein Spaltprodukt des Prontosilmoleküls, das p-Aminobenzolsulfonamid, eine mit der der Muttersubstanz identische Wirkung besitzt, waren sie von dem Gesichtspunkt aus, dass die Prontosilwirkung *allein auf der Abspaltung dieses Stoffes im Organismus fusst*, nicht hinreichend beweiskräftig. Schon die ersten Versuche (*Colebrook* und *Kenny*,⁵⁸ *Long* und *Bliss*,²³² *Whitby*,³⁷⁷ *Gray*¹²⁶ seine Mitarbeiter und andere) haben festgestellt, dass Prontosil und p-Aminobenzolsulfonamid bei den mit Streptokokken infizierten Tieren gleich wirksam sind, oder die zweiterwähnte Verbindung vielleicht etwas stärker wirkt, dennoch konnte obige Frage durch diese Versuche nicht entschieden werden. Bei der Prüfung der Frage, welcher von den zwei Stoffen wirksamer ist, ist auch das Molekulgewicht der Stoffe zu berücksichtigen, um so mehr, als das Prontosilmolekül ungefähr

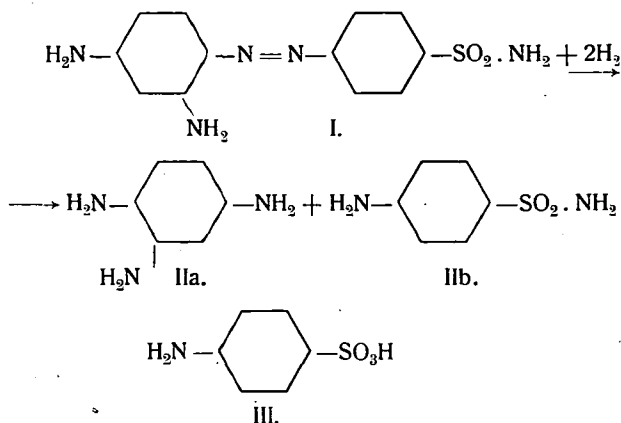
dreimal so gross ist wie das Molekül des p-Aminobenzolsulfonamids. Mehrere Forscher versuchten eben mit Rücksicht auf den letztgenannten Umstand die Frage endgültig zu beantworten. Von den betreffenden Versuchen kommt die grösste Bedeutung mit Rücksicht auf die Zahl der Versuchstiere und die anderen Versuchsbedingungen der Arbeit von *Feinstone, Bliss, Ott* und *Long*⁹² zu. Eine beträchtliche Anzahl von Mäusen haben sie ungefähr mit 500 d. l. m. von hämolytischen Streptokokken intraperitoneal infiziert und die Tiere zum Teil mit 3×6 mg p-Aminobenzolsulfonamid, zum Teil mit der molekular-äquivalenten Menge $3 \times 20,5$ mg Prontosil solubile (parenteral) behandelt. In beiden Gruppen blieb ungefähr der gleiche Hundertsatz der Tiere am Leben: 29% der mit 3×6 mg p-Aminobenzolsulfonamid behandelten 150 Mäuse und 33% der Gruppe, die $3 \times 20,5$ mg Prontosil solubile erhielt. Im Rahmen dieses Versuches wurden 100 Mäuse mit 3×6 mg Prontosil behandelt, von diesen gingen 86% ein. Da die mit äquivalenten Mengen behandelten Tiere ungefähr im gleichen Verhältnis am Leben blieben, war das Prontosil zweifelsfrei nur in dem Ausmasse wirksam, wie es auf Grund des von ihm in dem Organismus frei gewordenen p-Aminobenzolsulfonamids zu erwarten war.

1936 haben *Buttle, Gray* und *Stephenson*⁹¹ festgestellt, dass nicht nur das p-Aminobenzolsulfonamid, sondern die noch einfachere p-Aminobenzolsulfosäure (Sulfanilsäure), diese in der chemischen Industrie häufig verwendete organische Verbindung, gleichfalls chemotherapeutisch wirksam ist. Wenn diese einfachen und längst bekannten Verbindungen wirksam sind, ist es vollkommen unbegreiflich, warum die Medizin auf das erste hochwirksame Chemotherapeuticum so lange warten musste. Eigentlich wurde mit dem Prontosil nicht eine bis dann unbekannte Verbindung von Zauberwirkung entdeckt, sondern die bisher unbekannte Wirkung eines Stoffes und seiner Derivate, die längst im Besitz der Menschheit waren, erkannt und nutzbar gemacht. Dies ändert aber nichts an der Bedeutung der Entdeckung, wir sind sogar der Ansicht, dass die Versäumnis anderer Forscher, die diese Entdeckung Jahre zuvor unterlassen haben (*Heidelberg* und *Jacobs*¹⁴⁶), das Verdienst *Domagks* noch mehr steigert.

Colebrook und *Kenny*⁵⁸ waren die ersten, die in bezug auf den Wirkungsmechanismus des Prontosil bzw. des p-Aminobenzolsulfonamids eine Entdeckung von ausschlaggebender Bedeutung machten. Wie erwähnt, war in Zusammenhang mit der Prontosilwirkung die Erscheinung besonders auffallend, dass die Streptokokken im Reagenzglas selbst in einer 2% igen Lösung nicht getötet werden. Diese Verfasser haben festgestellt, dass das Prontosil *nicht nur in der Fleischbrühe, sondern auch im menschlichen Serum unwirksam bleibt, wenn es diesen Medien in vitro hinzugefügt wird. Im Gegensatz hierzu konnte das Wachstum der Streptokokken durch das Serum von Prontosilbehandelten stark gehemmt werden.* Im Verlauf ihrer Versuche konnten *Colebrook*⁵⁷ und seine Mitarbeiter die wachstumshemmende Wirkung des p-Aminobenzolsulfonamids auf die Streptokokken unter entsprechenden Versuchsbedingungen auch bei direkter Hinzugabe des Mittels zum Blut nachweisen. Der Unterschied zwischen der Wirkung des Prontosil und des p-Aminobenzolsulfonamids erhellt aus ihren folgenden Versuchen: 1 ccm defibriniertes Menschenblut, das p-Aminobenzolsulfonamid in der Konzentration

1:25000 enthält, tötete die hinzugefügten 15000 Streptokokken innerhalb 24 Stunden, während das Prontosil soluble selbst in einer Konzentration von 1:50 unwirksam blieb.

Das Gesagte kurz zusammenfassend lässt sich folgendes feststellen: Das von *Domagk* entdeckte Prontosil rubrum (I) wird im Organismus durch Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff in je 1 Molekül p-Aminobenzolsulfonamid (IIb) und 1,2,4-Triaminobenzol (IIa) gespalten. Die erste Verbindung ist in vivo und auch in vitro wirksam, die zweite unter beiden Umständen wirkungslos. Das unzersetzte Prontosil ist wirkungslos, nur im Organismus wird es in eine wirksame Verbindung verwandelt. Die p-Aminobenzolsulfosäure (Sulfanilsäure) (III) hat eine ähnliche aber schwächere Wirkung als die des p-Aminobenzolsulfonamids.



II. Kapitel.

Wertbestimmung der Sulfanilamidderivate in Tierversuchen.

1. Allgemeine Gesichtspunkte.

Die Erörterung dieser von dem experimentellen Gesichtspunkt aus ausserordentlich wichtigen Frage erscheint uns als unerlässlich, und zwar nicht nur darum, weil es sich um die grundlegende Methodik der experimentellen Chemotherapie bakterieller Infektionen handelt, sondern auch deswegen da ohne Kenntnis dieser Frage die theoretische Behandlung des Wirkungsmechanismus nicht möglich bzw. verständlich ist. Wir sind uns darüber klar, dass das diesbezügliche Schrifttum zu umfangreich ist, um es in den Rahmen dieser Monographie in jeder Beziehung einbeziehen zu können, doch war dies keineswegs unsere Absicht. Wir möchten lediglich durch eine entsprechende Auswahl der Literaturangaben die Einsicht in gewisse Einzelheiten des Problems ermöglichen und auf Grund einiger Beispiele auch denen, die sich ohne entsprechende Erfahrungen mit der experimentellen Chemotherapie befassen wollen, einen Wegweiser