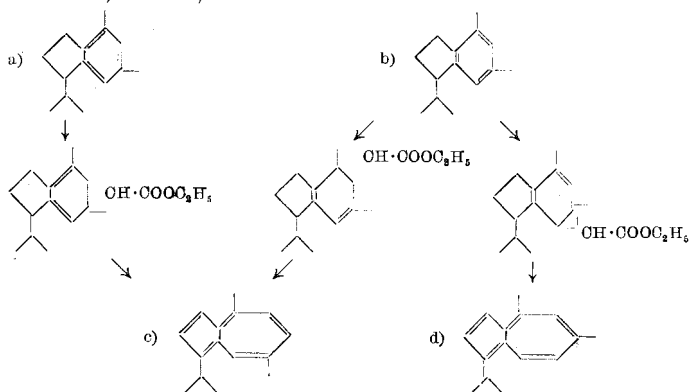


verschiedenen Stellen anlagern und ein 6- oder 7-substituiertes Azulene c) oder d) bilden:



Vorausgesetzt, daß auch im 1-Isopropyl-4,6-dimethylindan die für das unsubstituierte Indan nach Mills u.

Nixon²⁶⁾ bevorzugte Anordnung a) vorherrscht, dürfte dem daraus entstandenen Azulene sehr wahrscheinlich die Struktur c) zukommen. Seine Farbe ist rein blau, und sein Spektrum im Sichtbaren stimmt im direkten Vergleich mit dem des Cham-Azulens fast völlig überein. Der Schmelzpunkt seines Pikrates (118°) liegt etwas höher als der des Cham-Azulens-Pikrates (115°). Ihr Mischschmelzpunkt liegt bei 102—103°. Das 1-Isopropyl-4,7-dimethyl-azulene ist demnach mit dem Cham-Azulene nicht identisch.

Heubner u. Mitarbeiter²⁶⁾, W. Arnold²⁷⁾ sowie Jaretski u. Neuwald²⁸⁾ haben nachgewiesen, daß die entzündungswidrige Wirkung des Kamillenöls hauptsächlich von dem in ihm enthaltenen Azulene, dem Cham-Azulene, ausgeht. Seine endgültige Konstitutionsaufklärung sowie seine Gewinnung auf synthetischem Wege wären daher besonders wünschenswert.

Eingeg. 3. November 1942. [A. 47.]

²⁶⁾ J. chem. Soc. [London] 1930, 2501.

²⁷⁾ Heubner u. Gräbe, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 171, 329 [1933]; Heubner u. Albat, ebenda 192, 383 [1939]; 193, 619 [1939].

²⁸⁾ Ebenda 123, 129 [1927]. ²⁹⁾ Arch. Pharmacol. Ber. dtsch. pharmacol. Ges. 277, 50 [1931].

Entwicklung der Sulfonamid-Therapie*)

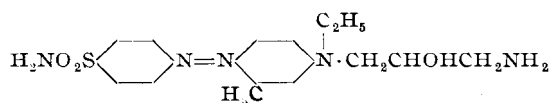
Von Dr.-Ing. J. KLARER, I. G. Farbenindustrie A.-G., Wuppertal-Elberfeld

Seit den Zeiten von Robert Koch sind von zahlreichen namhaften Forschern die anstrengendsten Versuche gemacht worden, bakterielle Infektionen auf chemotherapeutischem Wege zu bekämpfen. Die umfangreichen Arbeiten haben im besten Falle zu Verbindungen geführt, die im Vitroversuch, also im Reagenzglas, Wirkung zeigten. Auch die Arbeiten von Morgenroth und seinen Schülern, die von dem gegen Malaria wirksamen Chinin ausgingen, brachten keine Lösung dieses wichtigen Problems. Wie der Stand der Meinung über die Beeinflussbarkeit der Bakterien am lebenden Tier damals war, erhellt am besten eine zusammenfassende Stellungnahme Eisenbergs, der in der Sulfonamid-Literatur bereits öfter zitiert wurde. Er sagt:

„Endlich drängt sich wohl jedem, der die zum Teil imposanten Hemmungswerte mancher Farbstoffe kennen lernt, der Gedanke auf, daß diese so wirksamen Stoffe vielleicht auch zu chemotherapeutischer Beeinflussung von Infektionen sich eignen würden. Freilich wissen wir jetzt, wie weit der Weg vom großartigsten Erfolg in vitro bis zum bescheidensten Erfolg in vivo ist.“

Wie verschlungen allerdings die Wege auch bei uns bis zum endgültigen Erfolg einer Bekämpfung bakterieller Infektionen durch die Auffindung der Sulfonamid-Therapie waren, geht aus der folgenden kurzen Darlegung der geschichtlichen Entwicklung hervor.

In der Gemeinschaftsarbeit mit Mietzsch beschreiben wir im D. R. P. 633084 die basische Sulfonamidazo-Verbindung



die nach den tierexperimentellen Untersuchungen von Domagk zum erstenmal an der streptokokken-infizierten Maus eine überragende Wirkung zeigte.

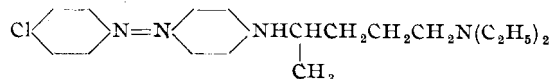
Es waren 5 Jahre verflossen, daß Mietzsch und ich den Entschluß faßten, die in gewissen Azo-Verbindungen ruhenden bactericiden Kräfte zu nützen, und den Azo-Komplex zur Grundlage unserer chemotherapeutischen Zielsetzung machten. Noch ein anderer Grund bewog uns, gerade diesen Verbindungstyp für unsere Forschung zu erfassen. Bei ihm bestand die Möglichkeit, systematisch Substituenten mannigfaltiger Art neben basischen und sauren Resten einzuführen, die bei anderen Körperklassen vielfach auf Schwierigkeit, zuweilen auf Undurchführbarkeit stoßen würde. Wie wichtig und vielfach ausschlaggebend der Substituent bzw. dessen Stellung im Molekül für die praktische Verwertbarkeit einer Verbindung aber ist, brauche ich hier nicht zu erwähnen. Bei unseren neuen Azo-Verbindungen stellten sich in vielen Reihenversuchen immer wieder die 4- und die 3,5-Stellung als wirkungsverleihend heraus.

Röhl konnte bereits 1927 durch die Verbindung



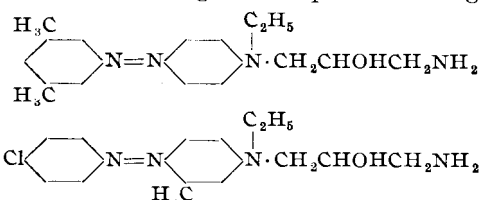
eine gewisse Beeinflussung der Vogel malaria feststellen. Trotz

vielseitiger Variationen der p-Substitution blieb es bei diesem Anfangserfolg, bis durch die Einführung des Diäthylaminoisopentyl-Restes, der erstmalig Schulemann, Schönhöfer und Wingler zu ihrem großen Erfolg des Plasmochins führte, Kikuth mit unserer Verbindung

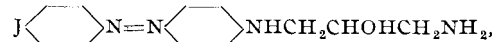


Heilung bei trypanosoma-gambiense-infizierten Mäusen erhielt.

Die Isolierung dieses Körpers bot zunächst wegen seiner großen Hygroskopizität Schwierigkeit, bis wir ihn als Monochlorhydrat in reinem Zustand erhalten konnten. Bactericide Wirkung besaßen alle diese Verbindungen kaum. Die Indication bei Protozoen griff erst dann deutlich auf die Bakterien über, als wir das tertiäre Amin des basischen aliphatischen Restes durch die primäre Amino-Gruppe ersetzten. Aus dieser Reihe seien besonders folgende Präparate hervorgehoben:



da sie die beachtlichen Abtötungswerte von 1 : 30000 bei Coli und 1 : 500000 bei Staphylo- und Streptokokken besaßen, und die entsprechende p-Jod-Verbindung



die nach Kikuth im Rattenlepra-versuch, also am lebenden Tier, starke Hemmung, bisweilen Heilung hervorrief.

So waren bis zum Sommer 1932 etwa 300 Verbindungen dargestellt und untersucht. Wohl waren gegenüber den ersten Präparaten bemerkenswerte Fortschritte erzielt, aber keine der Verbindungen war in ihrer Wirkung so überzeugend, daß sie eine praktische Verwendung erlangen konnte. Es galt also, über die üblichen Substituenten (Halogen, Alkyl, Nitro, Amino, Oxy, Alkoxy u. a. m.) hinaus neue originelle Substitutionen vorzunehmen, von denen bei Einführung an geeigneter Stelle neuartige Wirkungen erhofft werden konnten. Eine in der tierexperimentellen Forschung bisher noch nicht angewendete Gruppe war die paraständige Sulfonamid-Gruppe. Sie steht in engem genetischen Zusammenhang mit der Sulfosäure und den Sulfahalogeniden und ist dadurch ebenso wie diese präparativ leicht zugänglich. Sie verleiht bekanntlich den davon abgeleiteten Verbindungen besondere Kristallisationsfähigkeit und eine dem Phenol ähnliche saure Natur, erkennbar an der Löslichkeit in wäßriger Natronlauge, sofern wenigstens ein Wasserstoff-Atom der Sulfonamid-Gruppe unsubstituiert ist. Zudem hatte die frühere Anwendung der Sulfonamid-Gruppe auf dem reinen Farbstoffgebiet durch Hörlein¹⁾, Dressel und Kothe ge-

*) Nach einem Vortrag auf der Ostdeutschen Vortragsveranstaltung des VDOh am 12. Februar 1942 in Breslau.

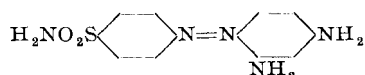
¹⁾ D. R. P. 226 239, 226 240, 230 594, 235 775.

zeigt, daß ihr besondere Eigenschaften in bezug auf Wasch- und Walkechtheit der so erzeugten Textilfärbungen zukommen.

Die erste der in Gemeinschaft mit *Mietzsch* dargestellten Sulfonamid-Verbindungen war der eingangs erwähnte basische Sulfonamidazo-Körper. *Domagh* hatte mittlerweile den Tier-test auf breiter Basis ausgebaut und erkannte sofort den großen Wert der Verbindung. Mit ihr erzielte er neben den guten Desinfektionswerten Heilung bei der Streptokokkeninfektion am lebenden Tier.

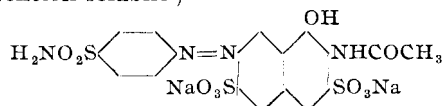
Nachdem die Sulfonamid-Gruppe, sofern sie nur in der 4- bzw. 3,5-Stellung zum Azostickstoff stand, allen Verbindungen, unabhängig von der Beschaffenheit der basischen Reste, mehr oder weniger immer Wirkung verlieh, gingen wir auf die Darstellung wesentlich einfacher gebauter Körper über.

Das unter dem Namen *Prontosil*²⁾ (*rubrum*) in den Arzneischatz eingegangene 4'-Sulfonamido-2,4-Diamino-azo-benzol



erwies sich unter den vielen von *Domagh* untersuchten Präparaten als das wirksamste bei gleichzeitig geringster Giftigkeit am lebenden Tier. Das *Prontosil rubrum* bildet sowohl saure als auch basische Salze. Diese unterliegen jedoch in ihren wäßrigen Lösungen einer weitgehenden Hydrolyse und sind für Injektionszwecke schlecht geeignet. Entgegen der geltenden Ansicht, wonach die Einführung einer sauren Gruppe eine bestehende Heilwirkung herabsetzt oder zum Verschwinden bringt, hatten wir durch die Verwendung saurer Kupplungskomponenten Erfolg bei der Gewinnung neutral löslicher wirksamer Sulfonamide. Allerdings auch hier mit der Einschränkung, daß die löslichmachende Gruppe nicht an den sulfonamid-haltigen Benzol-Kern treten durfte.

Im *Prontosil soluble*³⁾



erhielten wir so eine hochwirksame, ungiftige, für Injektionszwecke geeignete Verbindung.

Zwischen der Zeit der Auffindung des *Prontosil rubrum* und *solubile* fallen bereits unsere ersten Arbeiten zur Gewinnung außerhalb der Azo-Reihe liegender Sulfonamid-Verbindungen. Wie für jene, so war auch für sie die p-Stellung der Sulfonamid-Gruppe zur stickstoff-haltigen Gruppe die Bedingung jeglicher Wirkung. Dies gilt seither für die gesamte Sulfonamid-Therapie.

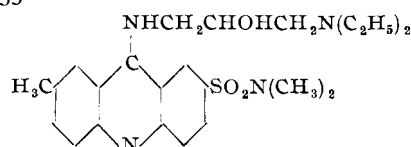
Bis zur Entdeckung des *Prontosil* gab es keine praktisch anwendbare Chemotherapie der bakteriellen Infektionen. Die Verwendung einiger früher empfohlener Substanzen wurde durch ihre Schädigung der normalen Abwehrkräfte des Körpers stark beeinträchtigt oder scheiterte an deren schweren Nebenwirkungen. Es war daher nicht verwunderlich, daß die Bekanntgabe der tierexperimentellen Befunde am *Prontosil* durch *Domagh* im Jahre 1935 und die sie bestätigenden klinischen Urteile namhafter deutscher Mediziner einen großen Widerhall in sämtlichen Kulturstäaten auslösten und zur Arbeit an der von uns begründeten Sulfonamid-Therapie anregten. Unabhängig von unseren, wie schon erwähnt bereits vor die Gewinnung des *Prontosil soluble* fallenden Arbeiten über azo-freie und farblose gegen Streptokokken wirksame Verbindungen beschäftigten sich nun auch *Tréfouel*⁴⁾, *Nitti* und *Bovet* im Pasteur-Institut in Paris mit der chemotherapeutischen Prüfung von Sulfonamid-Verbindungen. Sie veröffentlichten als erste, daß auch der Grundkörper der Azo-Verbindungen, das 4-Amino-benzolsulfonamid, in der Literatur kurz als Sulfanilamid bzw. als *Prontalbin* bezeichnet, Wirkung bei der Streptokokkeninfektion entfaltet. Eine augenfällige Wirkungssteigerung konnten sie trotz vielseitiger Veränderungen im Molekül nicht erreichen. Wie ungeheuer groß aber diese Variationsmöglichkeiten am 4-Amino-benzolsulfonamid sein können, ergibt sich einerseits aus der Chemie des Anilins, andererseits aus der der Sulfosäurechloride bzw. der Sulfonamide, die die beiden Merkmale dieses Stoffes ausmachen.

Wie *Gelmo* im Jahre 1908, gewannen auch wir das 4-Amino-benzolsulfonamid über die entsprechende 4-Acetylamino-Verbindung. Diese selbst besitzt jedoch nur eine geringe Strepto-

kokkenwirkung. Dieser Befund ändert sich erst wieder durch die Einführung von Säureresten von mindestens 5 Kohlenstoff-Atomen in die aromatische Amino-Gruppe; z. B. sind die Lauroyl-, Oleyl- und Phenylacetyl-Verbindungen⁵⁾ ausgezeichnet wirksam. Ein großer Teil dieser Verbindungen wurde durch *Behnisch* in Elberfeld dargestellt.

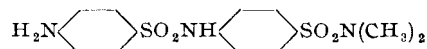
In gleicher Weise von uns gewonnene mono- und dialkylierte Verbindungen konnten die Wirkung der Mutter-substanz nur selten erreichen. Von französischer Seite wurde das 4-Benzylamino-benzolsulfonamid⁶⁾ (*Septazine*) empfohlen, aber auch dies ist in seiner Wirkung seinem Ausgangsprodukt nicht überlegen. Weitere an der Amino-Gruppe vorgenommene Eingriffe riefen meistens nur Verschlechterung der ursprünglichen Wirkung hervor. Wir legten daher einen größeren Nachdruck auf die Umgestaltung der Sulfonamid-Gruppe und stellten fest, daß zur Erhaltung des vollen chemotherapeutischen Wertes ein Wasserstoff-Atom der Amido-Gruppe tunlichst unsubstituiert bleiben soll, eine Tatsache, die an allen in den Arzneischatz eingegangenen Sulfonamid-Präparaten zum Ausdruck kommt. Damit war aber die große Menge aller primären Amine nun gleich der Menge aller aussichtsreich erscheinenden Amidierungsmöglichkeiten geworden.

Domagh konnte im Verlauf der Arbeit bereits an verschiedenen unserer Verbindungen neben ihrer Streptokokkenwirkung eine gewisse Wirkungsstreuung auch auf Staphylokokken, Gonokokken und andere Bakterienarten feststellen. So konnte zunächst das Acridin-Derivat des D. R. P. 642758 vom November 1935



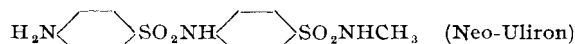
einer orientierenden klinischen Prüfung bei der Gonorrhöe unterzogen werden, wobei es jedoch nicht ganz den geforderten Ansprüchen genügte. Nach diesem trotzdem bemerkenswerten Anfangserfolg mußte es wohl möglich sein, auch auf dem engeren Sulfonamid-Gebiet brauchbare Präparate zu schaffen.

Dies erreichten wir zum erstenmal in hohem Maße bei der Verbindungsklasse des *Uliron*⁷⁾.



Bei ihrer Darstellung erschien es aussichtsreich, in die Sulfonamid-Gruppe des 4-Amino-benzolsulfonamids unter Erhaltung der freien Amino-Gruppe einen weiteren p-sulfonamid-haltigen Kern einzuführen. Wir erreichten damit eine Verdoppelung der als wirksam erkannten Konfiguration in einem Molekül, und *Domagh* konnte zum erstenmal an den *Ulironen* eine überlegene Staphylokokkenwirkung neben einer guten Beeinflussung der Gonokokkensepsis der Maus feststellen.

Die klinischen Resultate haben nach mehrjähriger vergleichender Prüfung des *Uliron* mit seinem entsprechenden Monomethyl- und unsubstituierten Derivat



die tierexperimentellen Befunde bestätigt und die unter dem Namen *Neo-Uliron* bekannte Monomethyl-Verbindung als ein besonders zuverlässig wirkendes Chemotherapeutikum bei der menschlichen Gonorrhöe herausgestellt. Ein ebenfalls in der Sulfonamid-Gruppe, aber mit dem Essigsäure-Rest substituiertes *Prontalbin* stellt das später von *Dohrn* u. *Diedrich*⁸⁾ gewonnene, unter dem Namen *Albucid* in die Gonorrhöe-Therapie eingegangene 4-Amino-benzolsulfonacetamid dar. Von *Martin* und *Hirt* wurde das entsprechende Dimethyl-acroylsulfonamid dargestellt, das als *Irgamid* in den Handel gebracht wurde.

Das *Uliron* bedeutete eine Umwälzung in der Therapie der Gonorrhöe. Mit diesem hochwirksamen Medikament war man erstmalig imstande, durch orale Verabreichung auch schwerste chronische Infektionen zu heilen. Die Neuartigkeit dieser Therapie forderte jedoch in umfangreichen klinischen Versuchen die Ausarbeitung eines optimalen Behandlungsschemas. Die deutschen Mediziner *Grütz*, *Felke* und *Schreus*

²⁾ D. R. P. 607 537, 610 920.

⁴⁾ C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées 120, 756 [1935].

³⁾ D. R. P. 638 701.

⁵⁾ D. R. P. 725 537.

⁷⁾ D. R. P. 686 903.

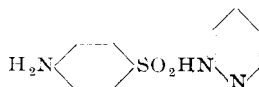
⁸⁾ D. R. P. 682 298.

⁶⁾ Münchener med. Wschr. 1938, 2017.

fanden dieses nach mühevollen Versuchen am Uliron in der sogenannten Stoßtherapie. Seitdem ist diese ein Begriff in der gesamten Sulfonamid-Medikation der Gonorrhöe geworden. Alle sich dem Uliron anschließenden, auch die im folgenden zu beschreibenden Gonokokkenpräparate mit heterocyclischen Resten, zogen aus diesen Erfahrungen Nutzen. Sie fanden eine auch für sie gültige Dosierungsregel vor.

Vor der Behandlung der in letzter Zeit besonders hervorgetretenen heterocyclisch substituierten Sulfonamide seien kurz die bereits in unseren Arbeiten angeführten heterocyclischen Verbindungen erwähnt. Schon in dem grundlegenden Prontosil-Patent vom Dezember 1932 wird das 4-Aminobenzolsulfonpiperidid als Zwischenprodukt verwandt. Andererseits werden wertvolle Verbindungen durch Kupplung von Diazobenzolsulfonamiden mit Amino- und Oxy-pyridinen, -chinolinen und -isochinolinen erhalten. Sodann beschreiben wir im D. R. P. 694946 vom August 1937 chemotherapeutisch wirksame Disulfonamide, die durch Umsetzung von 4-Aminobenzolsulfosäurechloriden mit Diaminen der verschiedensten Körperklassen, unter anderem auch mit heterocyclischen Diaminen, wie z. B. denen des Carbazols, des Diphenylsulfons und besonders des Acridins, gebildet wurden.

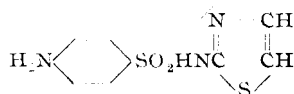
May u. Baker⁹⁾ bzw. Rhone-Poulenc beschreiben einige Zeit darauf in ihren Patentanmeldungen vom November 1937 die 4-Amino-benzolsulfo-Verbindungen der Monoamine des Pyridins, Chinolins und Isochinolins. Das unter verschiedenen Handelsnamen bekanntgewordene 4-Amino-benzolsulfonamidopyridin, neuerdings in der Literatur kurz Sulfopyridin genannt,



vereinigt mit einer guten Gonokokken- besonders eine hohe Pneumokokkenwirksamkeit. Diese letztere ist weitgehend unabhängig vom jeweiligen die Infektion verursachenden Pneumokokkentyp, und daher brachte das Sulfapyridin eine starke Senkung der Mortalität der Pneumonie. Unmittelbar darauf, im Dezember 1937, beschreiben Choudbury, Das-Gupta und Basu die entsprechenden Chinolin-Derivate.

Es ist bekannt, daß das Thiophen vom Benzol und das Thiazol vom Pyridin abgeleitet werden kann, indem eine $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe der erwähnten Sechseringe durch Schwefel ersetzt wird. Dementsprechend weisen die fünfgliedrigen schwefelhaltigen Ringe nicht nur physikalisch, sondern auch zum großen Teil in ihren chemischen Eigenschaften große Ähnlichkeit mit ihren sechsgliedrigen Ausgangsringen auf. Hantzsch, der sich besonders um die Kenntnisse der Thiazole verdient machte, weist bereits in seinen Arbeiten um 1890 auf die außerordentliche Ähnlichkeit zwischen den Thiazol- und Pyridin-Körpern hin. Es sind seither viele Verbindungen bekanntgeworden, in welchen die beiden Ringe ohne wesentliche Veränderung der bestehenden Eigenschaften gegeneinander ausgetauscht werden konnten. Diese Tatsache findet nun ein weiteres Beispiel in der großen Übereinstimmung hinsichtlich der chemotherapeutischen Wirkung dieser beiden Ringsysteme, sofern sie in ihrer 2-Stellung dem Prontalbin eingegliedert werden.

Im p-Amino-benzolsulfonamidothiazol¹⁰⁾

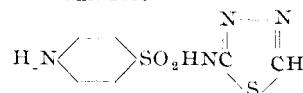


das wohl zuerst von Hartmann, Meier, Allmann und Mers hergestellt wurde und als Cibazol und Eleudron im Handel ist, besitzen wir das zurzeit wirksamste Mittel gegenüber der Gonokokkeninfektion. Gleichzeitig erweist es sich bei der Staphylokokken-, Pneumokokken- und Meningokokkeninfektion als wirksames Präparat. Sein rascher Einfluß auf die Erreger der Gonorrhöe (etwa 95% Heilung nach nur einem 2-Tages-Stoß) machen es zu einem wertvollen Therapeutikum, dem außerdem gegenüber anderen heterocyclischen Sulfonamiden eine überlegene Verträglichkeit zukommt.

Der Erfolg, den das Sulfapyridin und -thiazol bei der Gonokokken- und Pneumokokkeninfektion hatten, führte dazu, daß in zahlreichen Laboratorien der ganzen Welt heterocyclische Amine auf chemotherapeutische Eignung in Form ihrer Sulfonamid-Verbindungen untersucht wurden. Vielfach

liefen diese Arbeiten über ein und dieselbe Verbindung zeitlich nebeneinander, so daß es heute noch nicht möglich ist, eine Priorität für die Verwendung der einzelnen Amine zu nennen. Auch die Darstellung der Sulfathiodiazole wurde von verschiedenen Seiten in Angriff genommen. Im Thiodiazol ist eine Methin-Gruppe des Thiazols durch ein Stickstoff-Atom ersetzt. Verschiedene Amino-thiodiazole, die zur Gewinnung der entsprechenden Sulfonamid-Verbindungen Verwendung fanden, wurden bereits im Jahre 1896 durch Freund und Meinecke dargestellt. Die Umsetzung dieser Amine geschah in der üblichen Weise durch Einwirkung auf das Sulfosäurechlorid in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z. B. Pyridin.

Über die Sulfathiodiazole



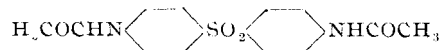
die im Gegensatz zu anderen heterocyclischen Sulfonamiden fast neutrale Alkalisalze zu bilden vermögen, berichten zuerst in eingehenden Untersuchungen Vonkennel u. Kimmig¹¹⁾. Die verschiedenen alkylierten Sulfathiodiazole haben sich ebenfalls als gute Gonokokkenpräparate erwiesen. Weitere Sulfonamide wurden aus den Aminen des Pyrimidins, Pyrazols, Pyrazins, Isoxazols, Thiophens u. a. m. gewonnen. Unter ihnen ist besonders das Sulfapyrimidin als Sulfadiazine in Amerika geprüft.

1908 haben Fromm u. Wittmann¹²⁾ in Freiburg i. Br. das 4,4'-Dinitro-diphenylsulfon und das 4,4'-Diaminodiphenylsulfon

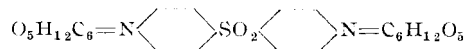


dargestellt. 30 Jahre später wiesen nach den Erfolgen der Sulfonamide und auf der Suche nach anderen wirksamen schwefelhaltigen Verbindungen englische und französische Forscher, wie Buttle bzw. Fournau und ihre Mitarbeiter, auf die gute Streptokokken- und Pneumokokkenwirkung obiger Sulfone hin. In diesen ist zwischen die SO_2 -Gruppe und dem Stickstoff der Sulfonamid-Gruppe bei voller Gültigkeit des über die p-Stellung Gesagten ein Benzol-Kern gerückt.

Die Diaminodiphenylsulfone verursachen jedoch bei oraler Darreichung eine starke Methämoglobin-Bildung und sind für die Therapie nicht ohne weiteres geeignet. Auch die von Fournau, Tréfoüel, Nitti und Bovet durchgeführte Verschließung der freien Amino-Gruppen brachte keinen durchschlagenden Erfolg. Das unter dem Namen Rodilone¹³⁾ geprüfte 4,4'-Diacetyl-diamino-diphenylsulfon



hat in der Therapie keine bleibende Bedeutung erlangt. Die Verbindung wird im Organismus bei oraler Gabe in hohem Maße entacetyliert unter Rückbildung des freien toxischen Diamins. Diese Tatsache ist insofern interessant, als zuweilen der entgegengesetzte Prozeß, also eine Acetylierung, in der Reihe der Sulfonamide im menschlichen Körper stattfindet und ebenfalls zu Nebenwirkungen Veranlassung geben kann. Hier wie dort bildet sich ein gewisser Gleichgewichtszustand zwischen den freien Aminen und deren Acetyl-Verbindungen heraus. Im Tierexperiment, parenteral als Suspension verabreicht, zeigte das 4,4'-Diacetyldiamino-diphenylsulfon eine weit bessere Verträglichkeit. Diese unlösliche Verbindung war jedoch in der Praxis für Injektionszwecke unbrauchbar. Eingehende Arbeiten, das Diamino-diphenylsulfon unter Erhaltung seiner Wirksamkeit in eine gut lösliche Form überzuführen, wurden von Behnisch u. Pöhls¹⁴⁾ in unseren Elberfelder Laboratorien ausgeführt. Dabei wurde unter anderem auch das Di-Galaktosid des 4,4'-Diamino-diphenylsulfons untersucht, welches heute unter dem Namen Tibatin im Handel ist.



Mit ihm wurde der Arzneischatz durch ein besonders gegenüber der schweren Sepsis sehr wirksames Injektionspräparat von ausgezeichneter Verträglichkeit auch bei intravenöser Injektion bereichert.

Eine große Zahl wertvoller Produkte ist also seit der Einführung der ersten Sulfonamid-Präparate aus diesen hervor-

⁹⁾ D. R. P.-Ann., S. 134 624, IVc/12p.

¹⁰⁾ Franz. P.-Ann., N. 848 175.

¹¹⁾ Klin. Wschr., 20, 2 [1941].

¹²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges., 41, 2269 [1908].

¹³⁾ C. R. hebdom. Séances Acad. Sci., 205, 290 [1937].

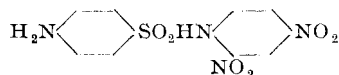
¹⁴⁾ D. R. P. 700 801, 694 679.

gegangen. Oft war es nur eine geringfügige chemische Abänderung am Molekül des Vorgängers, die das ursprüngliche Indicationsgebiet wesentlich verbreiterte oder verschob.

In der Annahme, daß bei anderen Infektionen andere Gesetzmäßigkeiten gelten können, haben wir einerseits die Sulfonamid-, andererseits die Amino-Gruppe aus ihrer Kernbindung gelöst und über einen aliphatischen Rest an den Benzol-Kern gebunden. Unter den zahlreichen so erhaltenen Stoffen hat sich das 4-Amino-methylbenzolsulfonamid¹⁵⁾ besonders bewährt.



Domagk hatte schon frühzeitig am Prontalbin und besonders an der von uns erhaltenen Verbindung



eine, wenn auch nur sehr geringe Wirkung bei der Pararauschbrandinfektion der weißen Maus beobachtet. Diese Wirkung kam bei den Ulironen in verstärktem Maße zum Ausdruck. Entscheidend verbessert konnte sie aber erst beim 4-Amino-methyl-benzolsulfonamid gefunden werden.

Alle Vergleichsversuche auch mit Sulfapyridin und Sulfathiazol zeigten nach Domagk bei dieser Indication eindeutig die hohe Überlegenheit dieses neuartigen Sulfonamids. Auf Grund dieser Befunde wurde das 4-Aminomethyl-benzolsulfonamid unter dem Namen Mesudin in klinische Prüfung und anschließend als Marfanil¹⁶⁾ in den Handel gebracht. Vorzügliche Ergebnisse liegen über die sogenannten Marfanil-Prontalbin-(MP)-Präparate bei den verschiedensten infizierten bzw. infektionsgefährdeten Verletzungen vor. Die MP-Therapie vereinigt die bekannte Wirkung des Prontalbin bei den Aerobiern mit dem spezifisch gegen die Anaerobier besonders den Pararauschbrand gerichteten Effekt des Marfanil.

Neben der lange allein geübten oralen und parenteralen Verwendung der Sulfonamide hat in den letzten Jahren die lokale Wundbehandlung, besonders im Hinblick auf den gegenwärtigen Krieg, eine große praktische Bedeutung erlangt. Obgleich die meisten Sulfonamide in vitro nur wenig wirksam sind, sieht man sie hier in Verbindung mit der lebenden Zelle Erstaunliches leisten. Die lokale Wundbehandlung besitzt den Vorteil, die Wunde in kurzer Zeit mit der optimalen Konzentration des Präparates zu versorgen, die sonst erst nach kostbarer Zeit oder überhaupt nicht erreicht würde. P. u. G. Bosse und Mitarbeiter haben als erste mit dem Prontosil rubrum, Prontosil solubile und Uliron die lokale Behandlung bakterieller Infektionen durchgeführt. Ihnen folgte von anderer Seite die Benutzung des Prontalbin für die gleiche Applikation. Aber erst in neuester Zeit ist die örtliche Wundbehandlung durch das nun auch gegen die Anaerobier wirkende Marfanil-Prontalbin auf breiter Basis in Deutschland in den Vordergrund gerückt.

Ein Überblick über das bisher durch die Sulfonamid-Therapie Erreichte läßt uns die Größe der Erfolge am besten bei der Puerperalsepsis, der Pneumonie und der Gonorrhöe erkennen.

Noch in seinem 1935 herausgegebenen Werk „Die ansteckenden Krankheiten“ schreibt M. Gundel vom Institut Robert Koch, Berlin:

„Übersieht man das Gesamtgebiet der Streptokokkeninfektionen des Menschen, dann gelangt man in jeder Hinsicht zu einer immer noch resignierten Einstellung. Weder die Biologie der Streptokokken, noch die Bekämpfung oder die spezifische Therapie der Streptokokkenkrankungen haben in den letzten Jahrzehnten eine wesentliche Förderung erfahren. Erst intensivste gemeinsame Arbeit aller Disziplinen wird vielleicht Fortschritte bringen, die um so dringender und wünschenswerter sind, als es sich bei den Streptokokkeninfektionen um Erkrankungen von größter volkshygienischer Bedeutung handelt.“

5 Jahre später, im Jahre 1940, berichtet F. Reichert im Deutschen Ärzteblatt, dem Amtsblatt der Reichsärztekammer, über die Sterbefälle nach septischem Abort:

„Der großartige Erfolg einer Verminderung der Aborttodesfälle um 1000, d. h. um weit mehr als die Hälfte, wird insbesondere in dem letzten Beobachtungsjahr auf die Fortschritte auf dem Gebiet der modernen Therapie zurückgeführt.“

Diese Erfolge wurden während der dort genannten Zeitspanne durch das Prontalbin, das Prontosil rubrum und Prontosil solubile erzielt.

Berücksichtigt man, daß erst in der allerletzten Zeit eine Sulfonamid-Prophylaxe in größerem Maßstab angewendet wird, so wird man in Zukunft wohl noch mit einer weiteren beträchtlichen Senkung der Mortalität rechnen können. Die Ergebnisse bei anderen durch Streptokokken hervorgerufenen Erkrankungen, z. B. dem Erysipel, der Coli-Infektion der Harn- und Gallenwege, den verschiedenen Formen der Angina u. a. m., sind nicht minder gut. Nach Sächter wurde weiter die Mortalität der gefürchteten Meningokokken-Meningitis, die trotz Serum 50% betrug, durch die Sulfonamid-Therapie auf 5—10% herabgesetzt. Der besonders für ältere Patienten so bedrohliche Verlauf der Lungenentzündung hat sich seither maßgebend gebessert. Die Sterblichkeit bei der Pneumonie wurde auch hier von etwa 25% auf rund 5% gesenkt.

Daneben wird durch die neue Therapie bei allen genannten Infektionen eine wesentliche Verkürzung der Krankheitsdauer bei gleichzeitig komplikationsloser Heilung erzielt. Besonders deutlich treten diese Momente bei der Gonorrhöe in Erscheinung. Hier kann die Krankheitsdauer von einer Norm von 2—3 Monaten durch einen 2—3tägigen Sulfonamid-Stoß bei einer Heilung von über 90% auf kaum 14 Tage verkürzt werden.

Wie werden aber nun diese großartigen Ergebnisse der Sulfonamide bei den bakteriellen Infektionen hervorgebracht? Über den Wirkungsmechanismus der Sulfonamide besteht heute noch keine einheitliche Ansicht. Das eine jedoch steht fest, die Grundbedingung einer Wirkung ist die Anwesenheit der lebenden Zelle, d. h. die Mitwirkung des Organismus im Abwehrkampf.

Während Domagk im gewöhnlichen Desinfektionsversuch in flüssigen Nährböden durch die Sulfonamide nur eine unbedeutende Beeinflussung des Bakterienwachstums feststellen konnte, erzielte er im Plattenversuch bei Verwendung frischen, defibrinierten, leukocytenhaltigen Blutes Hemmung bis Ausbleiben jeglichen Wachstums der Bakterien. Interessant ist, daß bei diesen Blutplattenversuchen mit dem Prontosil rubrum und Prontosil solubile, die neben dem neueren Tibatin die besten Streptokokkenmittel darstellen, nicht der ihnen nach dem Tiertest gebührende Effekt erreicht wird. Man kann daraus wohl schließen, daß diese am lebenden Tier so gut wirksamen Substanzen erst im Körper, womöglich erst unmittelbar an den Bakterien gespalten werden. Vielleicht erklärt dieser Befund die Tatsache, daß das Prontosil rubrum und Prontosil solubile, weil an die richtige Stelle gelangend und dort zerfallend, die einzigen Sulfonamide sind, die bei der Pockenerkrankung die entstehende Narbenbildung verhindern und heute nach Hinojar u. Corbacho¹⁸⁾ die Mittel der Wahl bei dieser Infektion darstellen.

Aber um so deutlicher geht aus dem Gesagten die notwendige Mitwirkung des Organismus bei der Vernichtung der Infektionserreger hervor. Dabei ist es nun nicht so, daß die normale Körperabwehr durch das Sulfonamid zur Höchstleistung angeregt würde, sondern dieses greift irgendwie in die Lebensbedingungen der Bakterien schädigend ein, so daß diese ihrerseits in ihrer Abwehr geschwächt vor allem der Phagocytose durch Leukocyten und Histiocyten erliegen. Die Frage, wie nun die Sulfonamide auf die Bakterien einwirken, um sie der Phagocytose angreifbar zu gestalten, ist noch ungeklärt. Doch auch hier sind besonders in neuerer Zeit interessante Beobachtungen gemacht und veröffentlicht worden.

McIntosh u. Whitby¹⁷⁾ sowie Fildes¹⁸⁾ und Stamp¹⁹⁾ haben als erste festgestellt, daß Bakterienextrakte die Wirksamkeit von Sulfonamiden aufzuheben vermögen. Green u. Bieschowsky²⁰⁾ konnten aus diesen Extrakten eine kristallisierte Verbindung isolieren, die sie als eine organische Säure erkannten. Aber erst Woods²¹⁾ gelang es, diese als die p-Amino-benzoesäure zu identifizieren, mit der es ihm in der Tat möglich war, die gleiche hemmende Wirkung auf den bakteriostatischen und kurativen Effekt der Sulfonamide wie mit den Extrakten auszulösen. Die p-Amino-benzoesäure stellt nach diesen Forschern einen lebenswichtigen Faktor für das Wachstum der Bakterien dar. Sie vermuten in ihm das Co-Ferment eines, die enzymatischen Vorgänge in den Bakterien steuernden Komplexes. Aus ihm soll die p-Amino-benzoesäure durch die Sulfonamide bzw. deren Abwandlungsprodukte verdrängt und durch diese ersetzt werden können, womit aber gleichzeitig die Bakterien eines für ihr Wachstum unentbehrlichen Bausteines

¹⁵⁾ D. R. P. 726 386; Klin. Wschr. 20, 1250 [1941].

¹⁶⁾ Arch. Schiffs- u. Tropen-Hyg. 44, 343, 403 [1940].

¹⁷⁾ Brit. J. exp. Pathol. 21, 67 [1940].

¹⁸⁾ Chem. and Ind. 59, 135 [1940]; Brit. J. exp. Pathol. 21, 88 [1940].

¹⁹⁾ Lancet 236, 431 [1939].

²⁰⁾ Lancet 237, 10 [1939].

²¹⁾ Chem. and Ind. 59, 133 [1940]; Brit. J. exp. Pathol. 21, 74 [1940].

beraubt werden. In entgegengesetztem Sinn jedoch vermag die p-Amino-benzoesäure andererseits auch die Sulfonamide aus ihrer Stellung im Fermentkörper zu werfen und damit die Sulfonamid-Wirkung aufzuheben. Die Verdrängung des jeweiligen Carbon- bzw. Sulfon-Körpers unterliegt dem chemischen Massenwirkungsgesetz, wie durch Vitro- und Vivoveruche belegt werden konnte.

Für die praktische Seite ergab sich daraus die Frage, ob im menschlichen Körper normalerweise eine Anhäufung

der p-Amino-benzoesäure in dem Ausmaße stattfinden kann, daß eine Verdrängung derselben durch die Sulfonamide nicht mehr gewährleistet ist und damit ein Versagen der Sulfonamid-Therapie einhergehen könnte.

Die große Ungiftigkeit der Sulfonamide erlaubt uns jedoch, die Konzentration derselben im Blut so hoch zu wählen, daß nach den bereits durchgeführten Versuchen die p-Amino-benzoesäure wohl keine Gefahr für die Therapie der Sulfonamide bedeutet.

Eingeg. 2. November 1942. [A. 46.]

Analytisch-technische Untersuchungen

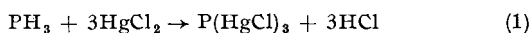
Über die Analyse von Phosphorwasserstoff*)

Von Dr. KARL BEYER. Aus dem Pharmakolog. Institut d. Universität Würzburg

Phosphorwasserstoff wird zunehmend zur Schädlingsbekämpfung verwandt, so z. B. zur Vergasung von Getreideschädlingen. Bei Untersuchungen über die Giftigkeit auf Tiere mußten wir seine Konzentration in Luft feststellen. Die bisher beschriebenen Methoden sind aber meist nur für große Mengen PH_3 brauchbar, z. T. auch sehr zeitraubend oder ungenau und können z. T. auch durch tierische Ausdünstungen gestört werden. Deshalb haben wir ein neues Verfahren entwickelt, mit dem man PH_3 in hohen und niederen Konzentrationen einfach, schnell und auch in Gegenwart tierischer Ausdünstungen bestimmen kann.

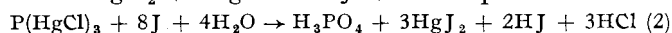
Das Prinzip der Methode ist das gleiche, das Beck u. Merres¹⁾ zur AsH_3 -Bestimmung anwenden, und beruht

1. auf der quantitativen Absorption des PH_3 in HgCl_2 -Lösung²⁾:



und

2. der quantitativen Oxydation des dabei entstandenen $\text{P}(\text{HgCl})_3$ in der HgCl_2 -Lösung mittels Jod zu Phosphorsäure:



Die Jod-Lösung kann mit Natriumthiosulfat zurücktitriert und der PH_3 -Gehalt ermittelt werden.

Um PH_3 in Luft zu bestimmen, leitet man eine bestimmte Menge des zu untersuchenden Gas-Gemisches durch zwei hintereinandergeschaltete Absorptionsflaschen, die mit je 100 cm³ 5%iger HgCl_2 -Lösung beschickt sind. Die Einleitungsrohre der Absorptionsflaschen tragen unten eine kleine, mehrfach durchlöchernte Kugel, so daß der Gasstrom fein verteilt wird. Die Absorption ist bei dieser Anordnung so gut, daß bei 1 mg PH_3 /l Luft und einer

Durchleitgeschwindigkeit von 600 l/h der Phosphorwasserstoff fast stets schon in der ersten Flasche quantitativ absorbiert wurde. Dabei bildet sich ein weißer bis gelblicher Niederschlag. Man fügt dann zur Absorptionslösung festes KJ hinzu, bis sich das zuerst ausfallende HgJ_2 als K_2HgJ_4 löst (die Phosphor-Quecksilber-Verbindung färbt sich dabei rötlich braun³⁾) und versetzt mit $\frac{n}{10}$ Jod-Lösung im starken Überschuß (etwa das Doppelte der erforderlichen Menge). Dabei wird der P-haltige Niederschlag unter Bildung von H_3PO_4 oxydiert und geht in Lösung. Die Jod-Lösung wird mittels $\frac{n}{10}$ bzw. $\frac{n}{100}$ Natriumthiosulfat zurücktitriert, wobei 1 cm³ $\frac{n}{10}$ Jod-Lösung 0,4255 mg PH_3 und 1 cm³ $\frac{n}{100}$ Jod-Lösung 0,1418 mg PH_3 entspricht.

Die Ergebnisse mit bekannten PH_3 -Mengen stimmten zufriedenstellend mit der Theorie überein. Mittlerer Fehler: < 1%.

Um festzustellen, ob tierische Ausscheidungen die Analyse stören können, wurden Blindversuche ohne PH_3 gemacht mit Luftproben aus einem Raum, in dem sich 4 Katzen befanden. In keinem Falle wurde Jod verbraucht.

Zur Kontrolle des Verfahrens wurde reiner Phosphorwasserstoff nach zwei verschiedenen Methoden mit Brom zu Phosphorsäure oxydiert, u. zw. einmal mittels eines Bromid-Bromat-Gemisches im Überschuß, der jodometrisch zurückgemessen wurde, zum anderen mittels gesättigten Bromwassers im Überschuß; im letzteren Falle wurde nach dem Verkochen des überschüssigen Broms die Phosphorsäure stufenphotometrisch nach Urbach⁴⁾ bestimmt, wobei die Phosphorsäure in reduzierte, blaue Molybdänphosphorsäure überführt und die Farbtiefe colorimetrisch ausgewertet wird. Der Analysenfehler betrug bei der ersten dieser beiden Methoden < 1%, bei der zweiten bis zu 5%.

Eingeg. 8. August 1942. [A. 44.]

*) Eine ausführliche Arbeit darüber von K. Beyer erscheint (demnächst) in Z. anorg. allg. Chem.

¹⁾ Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt 50, 38 [1915].

²⁾ Vgl. P. Lemoult, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 145, 1175 [1907]; M. Wilmet, ebenda 185, 206 [1927].

³⁾ P. Lemoult, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 139, 478 [1904].

⁴⁾ Biochem. Z. 239, 28 [1931]; 266, 457 [1934].

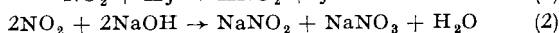
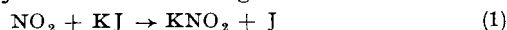
Die Bestimmung von „nitrosen Gasen“*)

Von Dr. KARL BEYER. Aus dem Pharmakolog. Institut d. Universität Würzburg

Zur Bestimmung von „nitrosen Gasen“ in Luft, d. h. im wesentlichen von NO_2 , wurden eine maßanalytische und eine colorimetrische Methode entwickelt, die sich in zahlreichen Untersuchungen über die Giftigkeit dieser Gase im Tierversuch bewährt haben.

I. Bestimmung der Nitrose durch Absorption in KJ enthaltender Natronlauge.

Nitrose Gase werden beim Durchleiten durch Natronlauge nur sehr unvollkommen absorbiert, dagegen quantitativ¹⁾ bei Zusatz von KJ nach den Gleichungen:



Das Nitrit bzw. Nitrat ist dann quantitativ als NH_3 nach Devarda bestimmbar.

Zur Nitrose-Bestimmung wird das Nitrose-Luft-Gemisch durch zwei hintereinandergeschaltete Koelliker-Absorptionsflaschen gesaugt, die je 200 cm³ einer wäßrigen Lösung mit 5% NaOH und 10% KJ enthalten, dann über einen Trockenturm mit Blau-Gel-Füllung, über ein Rotameter und eine Gasmeßuhr zu einer Saug-

pumpe. Vor der Saugpumpe befindet sich ein Dreiweg-Hahn, durch den die Entnahmegeschwindigkeit reguliert wird (i. allg. 300—600 l/h). Nachdem die gewünschte Gasmenge (50—150 l) die Apparatur passiert hat, wird etwas Frischluft nachgesaugt und die Absorptionsflüssigkeit quantitativ in einen 2-l-Stehkolben überführt, in dem Nitrat und Nitrit nach Devarda als NH_3 bestimmt werden.

II. Stufenphotometrische Bestimmung der Nitrose mittels Ilosvay-Reagens²⁾.

Bei dieser Methode werden die nitrosen Gase durch Alkali als Nitrit-Nitrat-Gemisch gebunden (Gl. 2). Stark verdünnte Nitrit-Lösungen ergeben mit Ilosvay-Reagens eine Rotfärbung, die im Zeisschen Stufenphotometer quantitativ ausgewertet wird. Das Verfahren beruht auf dem von W. Rimarski u. M. Kanschak³⁾ angegebenen, bei welchem aber die Farblösungen im Colorimeter mit den Färbungen durch bekannte Nitrit-Lösungen verglichen werden.

Bestimmte Mengen der zu untersuchenden Gase werden in evakuierte Glaskugeln bekannten Inhalts (~ 2 l) gesaugt und an n-Natronlauge gebunden. Zu diesem Zweck bleibt das Nitrose-

*) Ein ausführlicher Aufsatz von K. Beyer über dieses Thema erscheint (demnächst) in Z. anorg. allg. Chem.

¹⁾ Das zeigen die Ergebnisse von Analysen bekannter Mengen nitrosen Gase, rein oder mit Luft gemischt. Einzelheiten und Apparatur zur Herstellung solcher Mischungen s. Beyer, l. c.

²⁾ Ilosvay-Reagens besteht aus einer Mischung von zwei Lösungen: 1. 0,5 g Sulfanilsäure + 100 cm³ Wasser + 25 cm³ Eisessig; 2. 0,2 g α -Naphthylamin in 20 cm³ Wasser, mit 2 n-Eisigsäure auf 150 cm³ verdünnt.

³⁾ Autogene Metallbearbeit. 33, 29 u. 43 [1940].