

ist, obwohl der Nährboden sonst dem Bakterium vollkommen entspricht. Die fortpflanzungsunfähigen Bakterien gehen nach kurzer Zeit zugrunde, obwohl keine solche Schädigung vorhanden ist, die ihre Vernichtung hervorrufen könnte. Die Lebensbedingungen der Bakterien sind auch in den nikotinsäurefreien Röhren so lange gesichert, bis sie fortpflanzungsfähig sind, d. h. bis ihre Vitaminreserven den Bedarf decken. Das Aufhören der Fortpflanzung bedeutet für sie den Tod, wahrscheinlich darum, weil das veralterte Individuum dem Tod anheimfallen muss.

Der besprochene Versuch scheint als Analogie für die Veranschaulichung der antibiotischen Eigenschaften des Sulfanilamid ein ausgezeichnetes Beispiel zu sein. Die Verhinderung der Plasmasynthese, die Bakteriotase, gewährt für das Verständnis der therapeutischen Wirkung selbst dann eine hinreichende Erklärung, wenn das Arzneimittel keine primären bakteriziden Eigenschaften besitzt.

V. Kapitel.

Beziehungen der chemischen Struktur zur Wirkung.

Dank der in bezug auf den Wirkungsmechanismus der Sulfanilamidderivate gewonnenen Kenntnisse hat die Unsicherheit, die in diesem Problemkomplex noch vor kurzem vorherrschte, nun aufgehört. Da die Sulfanilamidwirkung auf der Ausschaltung des p-Aminobenzoessäure-Fermentes fusst, kann diese Wirkung — wie oben erörtert — von verschiedenen Verbindungen ähnlicher Molekularstruktur herbeigeführt werden. Demnach ist diese Wirkung nicht nur den Derivaten der Sulfanilsäure bzw. des Sulfanilamid eigen. Weder die $-NH_2$ -Gruppe, noch das Schwefelatom gilt als die wesentliche Voraussetzung der Sulfanilamidwirkung. Schwefelfreie, in para-Stellung substituierte Anilin und, Nitrobenzolderivate (z. B. die p-Nitrobenzoessäure) können die für die Sulfanilamide typische bakteriostatische Wirkung entfalten. Eines steht aber über jeden Zweifel: dass die Atomgruppe

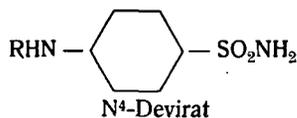
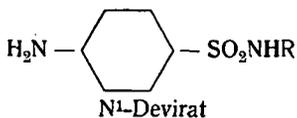


in den wichtigsten chemotherapeutischen Präparaten, die sich in der Praxis bewährt haben, immer vorhanden ist.

Früher, als das Wesen der Sulfanilamidwirkung noch nicht geklärt war, trachtete man die Wirksamkeit dieser Verbindungen mit Hilfe der mannigfaltigsten Substitutionen zu steigern. In den der Pronosilentdeckung folgenden Jahren wurden Tausende dieser Verbindungen hergestellt und in chemotherapeutischen Versuchen zum grossen Teil ausprobiert. In das Verzeichnis von *Northey*²⁰⁰ wurden bis April 1940 über 1300 Präparate eingetragen, und von 45% der Präparate standen ihm auch Daten über ihre chemotherapeutische Wirksamkeit zur Verfügung. Heute kann die Zahl der zu chemotherapeutischen Zwecken hergestellten Verbindungen auf rund 3000 geschätzt werden. Obwohl die Mehrheit dieser Verbindungen in systematischen pharmakologischen und therapeutischen Versuchen noch

nicht geprüft wurde, bieten sie, abgesehen von einem Bruchteil, scheinbar keinen Vorteil im Vergleich mit dem Sulfanilamid. Die Zahl der Präparate, die in der Praxis auf breiter Basis verwendet werden, ist kaum einige Dutzend. Der Arzneischatz ist besonders durch die Einführung der heterozyklischen Derivate bereichert worden, einen Fortschritt *dem Wesen nach* bedeuten aber auch diese Verbindungen nicht. Zur Behandlung von Virusinfektionen, gewissen bakteriellen Erkrankungen (Typhus, Tuberkulose usw. oder von Rickettsieerkrankungen) haben sie sich nicht bewährt.

Die systematische Behandlung dieses Problems ist unserer Ansicht nach um so weniger angebracht, da dem Problem, wenigstens in gewisser Beziehung, lediglich literaturgeschichtliches Interesse zukommt. Dies gilt auch von den Verbindungen, die durch Substitution in den Benzolring des Sulfanilamid gewonnen wurden, da die auf diese Weise hergestellten Derivate (z. B. durch Einführung der $-\text{NO}_2$, NH_2 , $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_3$ usw. Gruppen) ausnahmslos unwirksam sind.^{41, 104, 105, 362} Die entscheidende Bedeutung der para-Lage wurde schon oben erwiesen. Von der Unwirksamkeit der Orthanyl- und Metanil-säurederivate haben sich mehrere Verfasser^{121, 287, 362} überzeugt. Die meisten Forscher befassten sich mit der Substitution in die Amino- oder Sulfoamid-Gruppe. In diesem Zusammenhang erachten wir es als notwendig, auf ein Abkommen bezüglich der Nomenklatur hinzuweisen. Zur Vereinheitlichung der Nomenklatur haben Crossley, Northey und Hulquist⁶⁵ (1938) folgende Bezeichnungen für die Derivate vorgeschlagen:

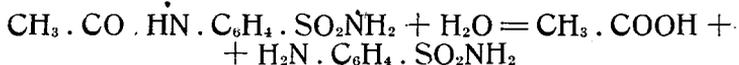


zur Bezeichnung des Radikals $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2$ — wird das Wort Sulfanyl empfohlen. Wird dieses Säureradikal zu einem Amin umgesetzt, so entstehen die Sulfanylamido- oder Sulfanilamido-Verbindungen. Dementsprechend müsste z. B. das Sulfathiazol 2-Sulfanylamidothiazol oder 2-Sulfanilamidothiazol genannt werden.

Spricht man von dem Zusammenhang zwischen Struktur und Wirkung, so ist die therapeutische (in vivo) Wirkung von der bakteriostatischen (in vitro) scharf zu trennen. Es konnte nämlich über jeden Zweifel hinaus bewiesen werden, *dass ein Teil der Sulfanilamid-derivate, die N⁴-Derivate, nur nach einer im Organismus vor sich gehenden Aenderung wirksam werden, während die ursprüngliche Verbindung im Reagenzglas vollkommen unwirksam ist. Derartige Verbindungen zeigen also ursprünglich keine Sulfanilamid-Wirkung.* In diesen zwei Sätzen ist das Wesen unserer Kenntnisse über die N⁴-Derivate enthalten, zur Ergänzung sei noch folgendes hinzugefügt: Im Schrifttum findet man vereinzelt Angaben über einige N⁴-Derivate, die wirksamer als die Muttersubstanz, Sulfanilamid, sein sollen. Allerdings fassen diese Angaben auf einer kleinen Zahl von Versuchen, die unter nichtentsprechenden Bedingungen durchgeführt wurden, weshalb ihre Richtigkeit von vornherein als zweifelhaft erscheint. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein N⁴-Derivat sich als überlegen der Mutterverbindung erweist, ein solches Derivat

hätte aber entsprechende pharmakologische Eigenschaften aufzuweisen, u. zw. bessere Resorbierbarkeit als die der Mutterverbindung und eine hochgradige oder vollständige Spaltung im Organismus.

Von den möglichen N⁴-Derivaten wurde eine Anzahl hergestellt und therapeutisch geprüft. Alkyl-, Aryl- und heterozyklische Radikale und Säurereste wurden substituiert, ferner stellte man auch Schiff-Basen, Azoderivate, usw. des Sulfanilamid her. Eines der einfachsten Acylderivate, das Acetylsulfanilamid, ist in Tierversuchen weniger wirksam als die Grundverbindungen.^{278, 362} Im Reagenzglasversuch ist selbstredend auch dieses Präparat vollkommen unwirksam.^{165, 178} Die mit höheren Fettsäureresten substituierten Sulfanilamidderivate wurden von *Miller*²⁷⁸ und seinen Mitarbeitern geprüft. Sie beobachteten ein Ansteigen der Wirksamkeit bis zum N⁴-valeryl- und -caproyl-Sulfanilamid. Diese Verbindungen sind dem Sulfanilamid fast ebenbürtig. Die Erklärung dieser Erscheinung wird von *Kohl* und *Flynn*¹⁹⁶ geliefert: die im Organismus vor sich gehende Hydrolyse der Verbindungen nehme bis zu einer gewissen Kettenlänge zu. In vitro sind aber diese Verbindungen ausnahmslos unwirksam. Die Entwicklung der Pneumokokken wurde von dem N⁴-caproylsulfanilamid nach *Jensen* und *Schmith*¹⁷⁸ selbst in der Konzentration 1:2000 nicht gehemmt, zugleich wirkte das Sulfanilamid schon in einer Verdünnung von 1:10.000. Die Acetyl- und Succinyl-derivate konnten das Wachstum der Staphylo- und Streptokokken sogar in dem keinen Interferenzstoff enthaltenden Caseinnährboden nicht verhindern.^{165, 167} Die Spaltung der Acylderivate, z. B. des Acetyl-derivates, findet im Organismus durch Hydrolyse statt:



Wahrscheinlich handelt es sich um eine umkehrbare Reaktion, da der Organismus die Sulfanilamide durch Acetylierung entgiftet.

Das wichtigste N⁴-Derivat, das Prontosil, ist im Reagenzglasversuch selbst unter den idealsten Bedingungen unwirksam.¹⁶⁵ Die reduktive Spaltung dieser Verbindung im Organismus, in deren Folge aus dem Präparat eine wirksame Verbindung entsteht, wurde bereits besprochen. Auch der Wirksamkeit des im Anfang der Sulfanilamidepoche so oft gelobten Benzylsulfanilamid ($\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{HN} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH}_2$) liegt seine reduktive-Spaltung zugrunde. Die Verbindung wurde unter dem Namen Septasine und Proseptasine hauptsächlich in England und Frankreich verwendet. *Whitby*,³⁷⁷ *Lockwood* und *Robinson*²²⁹ haben damals festgestellt, dass seine Wirkung ungefähr dem des Sulfanilamid gleichkommt. Die Verfasser haben auch darauf hingewiesen, dass von dem Präparat eine chemotherapeutische Wirkung nur in dem Falle zu erwarten ist, wenn die Konzentration des aus ihm abgespalteten Sulfanilamid mindestens 3 mg % erreicht. *James* und *Fuller*¹⁷³ haben nachgewiesen, dass im Mäuseorganismus nach der Einführung von 10 mg Sulfanilamid von 1,86 mg resorbierter Menge 1,83 mg gespalten und hiervon 1,52 in freiem und 0,31 mg in gebundenem Zustand mit dem Urin ausgeschieden werden. Der Spaltungsgrad der Verbindung ist also ziemlich günstig. Der Organismus scheint die Fähigkeit zu besitzen, von den verschiedenen N⁴-Derivaten Sulfanilamid abzuspalten. Wir

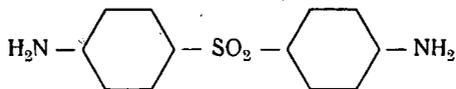
nismus vor sich; in der 10%-igen Trichloressigsäure befinden sich 84% des Präparates in freiem Zustand.

Das von *Klarer*¹⁹⁰ hergestellte „Marfanil“ (früherer Name: „Mesudin“) ist chemisch p-(Aminomethyl)-benzolsulfonamid:

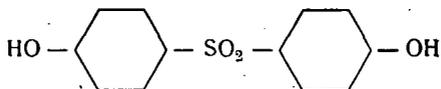


also eigentlich kein Sulfanilamidderivat, seine Besprechung darf aber wegen seiner praktischen Wichtigkeit nicht unterbleiben. Nach *Domagk*⁸⁰ komme seine chemotherapeutische Wirkung besonders bei anaeroben Infektionen zur Geltung; seine bakteriostatische Wirkung ist auf Staphylo- und Streptokokken unbedeutend, diese geringe Wirkung wird von der p-Aminobenzoesäure nicht behoben (*Ivánovics*^{165, 167}). Gegen Pneumokokken (*Jensen, Schmith* und *Brandt*¹⁷⁶) und Anaeroben (*Domagk*,⁸⁰ *Schreus*³³²) ist seine bakteriostatische Wirkung stark; merkwürdigerweise wird von der p-Aminobenzoesäure auch diese Wirkung nicht behoben, ein Beweis dafür, dass der Wirkungsmechanismus der Verbindung von dem des Sulfanilamid abweicht.^{179, 332}

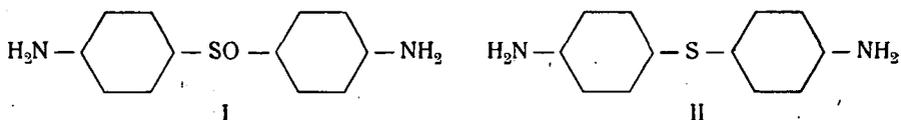
Dagegen wirkt die Sulfanilsäure ($\text{H}_2\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_3\text{H}$) nach einem ähnlichen Mechanismus wie das Sulfanilamid, ihre bakteriostatische Wirkung ist aber erheblich schwächer.^{169, 165, 178, 281} Schon wiederholt wurde hier erwähnt; dass das 4,4'-Diaminodiphenylsulfon



hinsichtlich der Wirksamkeit dem Sulfanilamid mehrfach überlegen ist. Vom Gesichtspunkte der Wirksamkeit ist die primäre Aminogruppe auch bei dieser Verbindung unerlässlich; so ist z. B. ihr Diacetylderivat im Reagenzrohr vollkommen unwirksam.¹⁶⁵ Die Verbindung wird im Organismus erst nach Abspaltung der Acetylgruppe wirksam.²⁸⁸ Entgegen der Behauptung von *Levaditi, Girard* und *Vaisman*²¹⁹ erwies sich das dem vorerwähnten ähnliche 4,4'-Dioxydiphenylsulfon



als vollkommen unwirksam.¹⁶⁵ Im Reagenzglasversuch waren das 4,4'-Diaminodiphenylsulfoxyd (I) und das 4,4'-Diaminodiphenylsulfid (II) ebenfalls



wirkungslos (*Jensen* und *Schmith*¹⁷⁸). Letztere Verbindungen werden im Organismus zum entsprechenden Sulfon oxydiert, wodurch ihre Wirksamkeit in vivo bedingt sein dürfte. Die anderen Sulfone wirkten

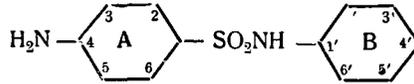
nicht; dies gilt z. B. auch vom p-Aminobenzolsulfonacetamid¹⁷⁸ ($\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$).

Die N^1 -Derivate, bei denen das Wasserstoffatom der Sulfonamidgruppe substituiert wird, sind sowohl theoretisch, vom Gesichtspunkte des Wirkungsmechanismus, als auch praktisch erheblich wichtiger als die soeben besprochenen Verbindungen. Wie ersichtlich, kann eine Vervollkommnung der Sulfanilamidtherapie von der Anwendung der N^1 -Derivate kaum erwartet werden, dagegen haben die N^1 -Derivate den Arzneischatz schon bisher beträchtlich bereichert. Zahlreiche Mitglieder dieser Gruppe sind wirksamer als das Sulfanilamid, überdies sind die meisten nicht toxischer als die Grundverbindung, weshalb sie für die Praxis wesentliche Vorteile bieten.

Vom praktischen Gesichtspunkt aus kommt vor allem der therapeutischen Wirkung dieser Präparate Bedeutung zu, dennoch sind die In-vitro-Versuche unentbehrlich, da die Beziehungen zwischen chemischem Aufbau und Wirkung nur auf diesem Wege geklärt werden können. Die therapeutische Wirksamkeit hängt nämlich hochgradig von den pharmakologischen Eigenschaften der Verbindungen ab, ferner von anderen, bisher unbekanntem im tierischen Organismus wirkenden Faktoren, unter deren Einfluss gewisse Präparate im Organismus anders wirken, als es auf Grund der Reagenzglasversuche erwartet werden könnte (s. auch Kap. VI.). Aus diesem Grunde werden im weiteren bei der Besprechung der Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und Wirkung nur die In-vitro-Versuche berücksichtigt, und dementsprechend wird unter Wirkung immer die In-vitro-Wirkung verstanden. Auf die therapeutische Wirkung wird nur in einzelnen Fällen eingegangen, wo es aus besonderen Gründen nötig erscheinen wird. Bei der Besprechung der N^1 -Derivate wollen wir der Übersichtlichkeit halber Untergruppen unterscheiden.

Azyklische N^1 -Derivate: In bezug auf ihre In-vitro-Wirkung sind Literaturdaten ziemlich spärlich vorhanden. Die Wirkung wird von der *Alkyl*-Gruppe herabgesetzt; das Sulfanil-dimethylamid ($\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ist erheblich weniger wirksam als das Sulfanilamid¹⁷⁸. Die Einführung von *Säureresten* hat gleichfalls eine Wirkungsabnahme zur Folge; die p-Aminobenzol-sulfoamino-essigsäure ($\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{HN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$) ferner ihr Homolog, die entsprechende Propionsäure, schliesslich die p-Aminobenzolsulfonamido-aethansulfosäure ($\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{HN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_3\text{H}$) wirken auf Streptokokken beträchtlich schwächer als das Sulfanilamid.¹⁶⁵ Die Substitution mit der *Guanidyl*gruppe führte zur Herstellung des heute beliebten Sulfanilylguanidin ($\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{HN} \cdot \text{CNH} \cdot \text{NH}_2$), das ungefähr gleich wirksam ist wie das Sulfanilamid und sein Carbamidderivat¹⁶⁵ ($\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{HN} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$). Hingegen können einzelne *Acylderivate* wesentlich wirksamer sein als das Sulfanilamid; dies bezieht sich auf das p-Aminobenzolsulfonacetamid (Albucid),^{113, 165, 178} ferner auf das N^1 -Dimethylacrylylsulfanilamid (Irgamid).^{113, 300}

Isozyklische N^1 -Derivate: Auch über die bakteriostatische Wirkung dieser Verbindungen stehen nur wenig Literaturangaben zur Verfügung. An erster Stelle stehen die *Anilide* mit folgender allgemeiner Formel:



Die Wirkung einer Anzahl von Aniliden ist aus Tabelle 25. ersichtlich. Die bakteriostatischen Titerwerte wurden im Caseinnährboden bestimmt.¹⁶⁵

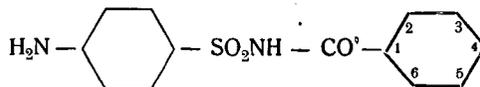
Tabelle 25.

Die bakteriostatische Wirkung von verschiedenen Anilide gegen Streptococcus haemolyticus.

Verbindung	Bakteriostatischer Titer
4-Aminobenzosulfoanilid	mol/45.000
4-Aminobenzolsulfo-2'-chloranilid	mol/42.000
4-Aminobenzolsulfo-2'-methylanilid	mol/28.000
4-Aminobenzolsulfo-2'-hydroxyanilid	mol/46.000
4-Aminobenzolsulfo-2'-carboxyanilid	mol/47.000
4-Aminobenzolsulfo-3'-carboxyanilid	mol/18.000
4-Aminobenzolsulfo-4'-hydroxyanilid	mol/28.000
4-Aminobenzolsulfo-4'-nitroanilid	mol/332.000
4-Aminobenzolsulfo-4'-aminoanilid	mol/58.000
4-Aminobenzolsulfo-4'-carboxyanilid	mol/6.200
4-Aminobenzolsulfo-4'-dimethylsulfoaminoanilid	mol/47.000
4-Aminobenzolsulfo-4'-oxy-5'-carboxyanilid	mol/3.300

Wie ersichtlich, wird die Wirkung auch durch die Substitution am Ring B wesentlich beeinflusst. Die Zahl der untersuchten Verbindungen reicht zur Festlegung einer allgemeingültigen Regel nicht aus, folgendes kann jedoch festgestellt werden: 1. Die Anilide sind im allgemeinen wirksamer als das Sulfanilamid, es gibt aber einzelne mit beträchtlich schwächerer Wirkung. 2. Auffallend ist die energische Wirkung des 4'-Nitroderivates. 3. Von den Oxy- und Carboxyderivaten sind die 2'-Derivate wirksamer als die 4'-Derivate.

Den *isozyklischen Acylderivaten* wird neuerdings infolge Arbeiten von *Läuger* und *Martin*,²¹³ ferner *Pulver* und *Suter*,³⁰¹ erhöhte Aufmerksamkeit zugewendet. *Pulver* und *Martin*³⁰⁰ studierten die Wirkung einer Anzahl von Benzoylderivaten. Sie haben festgestellt, dass die Wirkung dieser Derivate



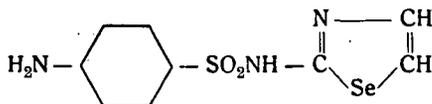
gegenüber den Colibazillen von den eingeführten Gruppen sehr verschieden abhängig sein kann. Einzelne, wie z. B. das N¹-(3,4,-Dimethylbenzoyl)-sulfanilamid (Irgafen), sind dem Sulfathiazol gleichwertig, während einige, z. B. die Isomerverbindung der vorigen, vollkommen unwirksam bleiben. Die meisten Derivate dieser Gruppe sind ungefähr halb so wirksam wie das Sulfathiazol.

In Bezug auf die Wirkung des Disulfanilamid $[(H_2N \cdot C_6H_4 \cdot SO_2)_2NH]$ konnte ich keine Angaben über In-vitro-Versuche finden. Hinsichtlich seiner therapeutischen Wirksamkeit sind die Ergebnisse widersprechend;²⁹⁶ einige Verfasser halten das Mittel für stärker, andere für schwächer als das Sulfanilamid, auch über seine vollkommene Unwirksamkeit liegen Berichte vor.

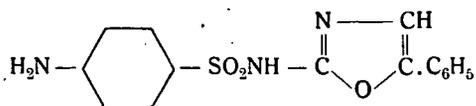
Die *Naphtalinderivate* des Sulfanilamid wie das 1-Sulfamethyl-naphtalin und das 4-Sulfahydroxynaphtalin sind ungefähr fünfmal so wirksam wie das Sulfanilamid (*Frisk*).¹¹³

Heterozyklische N¹-Derivate: Zweifelsohne haben sich diese Derivate in der Therapie am besten bewährt. Dem von *Whitby*³⁷⁸ zuerst geprüften Sulfapyridin sind die Thiazolderivate des Sulfanilamid in vieler Hinsicht überlegen; neuerdings sind stellenweise hinwiederum die Pyrimidinderivate populär geworden. Die *heterozyklischen Derivate* verdienen sicherlich die grösste Aufmerksamkeit; sie sind die *wirksamsten und verhältnismässig am wenigsten toxischen Verbindungen*. In den Versuchen von *Frisk*¹¹² waren 19 heterozyklische Derivate mit Ausnahme des Sulfathiazol vielfach wirksamer als das Sulfanilamid. Von den 1-heteroatomigen Verbindungen ist das Sulfapyridin wirksamer als das Sulfapyrrol. Im allgemeinen sind jene, die 2 Heteroatome enthalten, wirksamer als die mit nur 1 Heteroatom. Das Sulfathiazol, 4-Sulfamethylthiazol, 5-Methylthiazol und das 4-Phenyl-5-methylthiazol sind im Reagenzglasversuch gegen die verschiedensten Krankheitserreger ungefähr 15-mal wirksamer als das Sulfanilamid.^{112, 159, 165, 178} Das 4,5-Dimethylthiazol und das 4-Aminothiazol sind etwas weniger wirksam, während das Sulfathiazolin, dessen Ring zum Teil gesättigt ist, kaum stärker wirkt als das Sulfapyridin.^{159, 165, 178} Merkwürdigerweise sind die mit -COOH substituierten Sulfathiazolderivate nur wenig wirksamer als das Sulfanilamid.¹⁷⁸ Von den zwei N-Atome enthaltenden heterozyklischen Verbindungen sind Sulfapyrimidin und seine Derivate viel wirksamer als das Sulfapyridin, sie wirken aber schwächer als die Thiazolderivate.

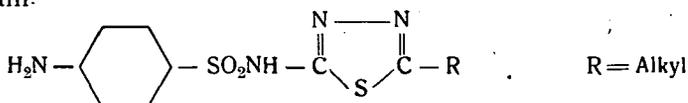
Von den anderen heterozyklischen Verbindungen sollen noch die selenthaltigen erwähnt werden: 2-Sulfanilamido-selenazol



und sein 4-Methylderivat sind dem Sulfathiazol ebenbürtig.¹⁷⁸ Ungefähr die gleiche Wirkung hat auch das 2-Sulfanilamido-5-phenyl-oxazol:¹⁷⁸

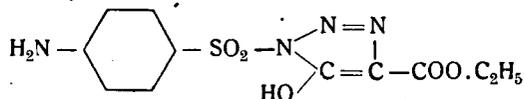


Vonkennel und *Kimmig*³⁶⁹ halten die Verbindungen mit drei Heteroatomen, die verschiedenen Thiodiazolderivate, für sehr wirksam.



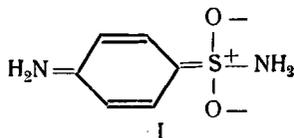
Nach *Jensen* und *Schmith*^{177, 178} könne auf grund theoretischer Überlegungen von den N¹-Derivaten im voraus gesagt werden, ob sie wesentlich wirksamer sein werden als das Sulfanilamid. Die Affinität der NH₂-Gruppe zum Apoferment der p-Aminobenzoesäure wird von dem zur aromatischen Aminogruppe in p-Stellung befindlichen Sulfamidoradikal bzw. von den darin substituirten Gruppen in induktiver Weise beeinflusst. Eine Sulfanilamidwirkung komme den Anilinderivaten zu, deren in der p-Stellung befindliche Atomgruppe ein grosses Dipolmoment besitzt, ohne einen Elektromereffekt zu haben. Die Substitution in der Sulfanilamidgruppe kann, wie gezeigt wurde, eine beträchtliche Steigerung der Wirkung zur Folge haben, die Wirkung hängt aber hochgradig von der eingeführten Gruppe ab. In diesem Zusammenhang heisst es bei *Jensen* und *Schmith*: „Einführung von Substituenten in der Sulfamidgruppe des Sulfanilamids ruft nur dann eine Vergrösserung der bakterio-statischen Wirkung hervor, wenn die Substituenten mesomerfähig (resonanzfähig) sind.“ Die vollkommen hydrierten heterozyklischen Derivate können daher nicht wirksamer sein als das Sulfanilamid. Die Resonanzfähigkeit sei auch dafür verantwortlich, dass die Derivate mit mehreren Heteroatomen denen mit 1 Heteroatom überlegen sind.

Zahlreiche Beobachtungen und Beispiele scheinen die Auffassung von *Jensen* und *Schmith* zu erhärten, obwohl die Regel in vielen Fällen für ungültig befunden wurde. So wurde das mesomerfähige Sulfanilazid und das 1-Sulfanilyl-4-carbaethoxy-5-oxy-1, 2, 3-triazol



von *Ekstrand*⁸⁶ kaum wirksamer befunden als das Sulfanilamid.

Diese Ergebnisse *Ekstrands* sprechen also gegen die Annahme, dass für die Wirksamkeit der N¹-Derivate die Mesomerfähigkeit entscheidend wäre. Für uns war es sogar fraglich, dass *eine sich auf das ganze Molekül erstreckende Mesomerfähigkeit bei den Sulfanilamidderivaten überhaupt möglich ist*. Auf Grund ihrer in Dioxan durchgeführten Dipolmomentmessungen glauben *Kumler* und *Halverstadt*²⁰⁸ — *Jensen* und *Friediger*¹⁷⁶ haben sich dieser Auffassung angeschlossen — dass die Sulfanilamidmoleküle zum Teil — nach *Kumler* und *Halverstadt* zu 3% — in der untenstehenden „Zwitterion“-Form (I) vorkommen. Die therapeutische Wirksamkeit beruhe auf dieser Form, demnach wäre für die Wirkung nur ein Bruchteil der Moleküle von Bedeutung.



Die Richtigkeit dieser Ansicht wurde von uns — in Gemeinschaft mit v. *Kiss*¹⁸⁹ — experimentell überprüft, indem die Lichtabsorptionskurven der verschiedentlich wirksamen N¹-Derivate aufgenommen wurden. Zu diesem Zweck wurden zahlreiche Verbindun-

nach der notwendigen weiteren Reinigung in absolutem Alkohol gelöst und mit Hilfe des Zeiss'schen Spektrographen f. Chemiker die Extinktionskurven bestimmt.¹⁸⁸ Die auf diese Weise gewonnenen Lichtabsorptionskurven nebst der In-vitro-Antistreptokokkenwirkung sind auf Abb. 8. und 9. dargestellt.

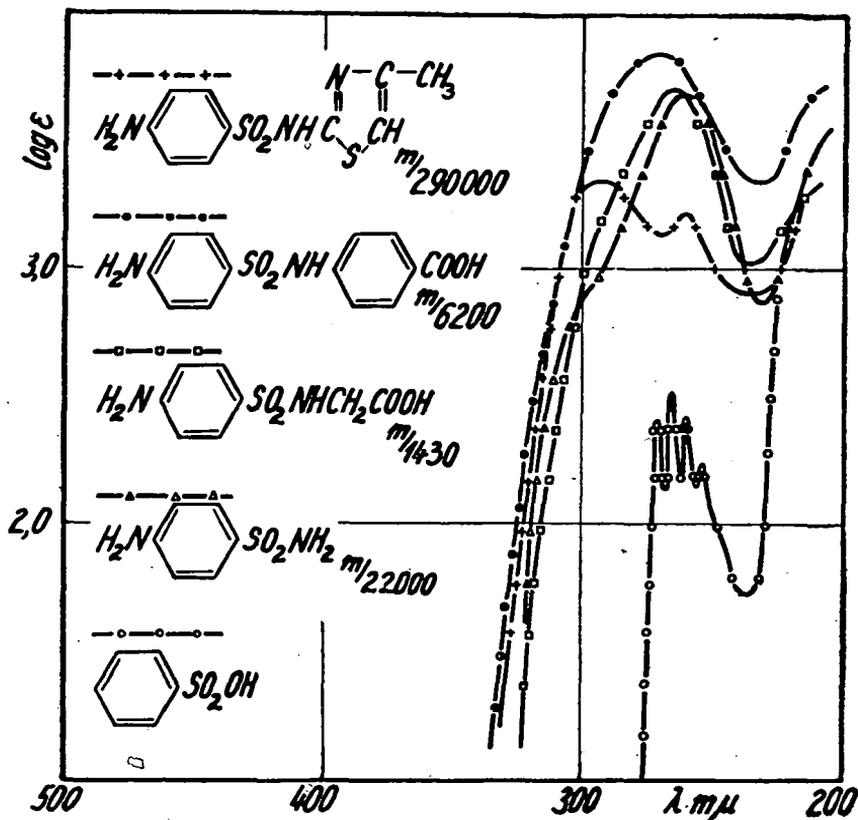


Abb. 8.

Absorptionsspektren von verschiedenen Sulfanilamidderivaten.

Schon aus diesen wenigen Absorptionskurven geht hervor, dass die Sulfanilamidderivate sich gegenüber den Wellenlängen über 300μ ebenso verhalten wie das Anilin oder das p-Aminobenzamid. Das Absorptionssbild der Benzolsulfosäure weicht von diesem vollkommen ab und entspricht dem des Benzols.

Sonach kann die Gültigkeit der Formel I für die Sulfanilamide im Wege der Spektroskopie nicht bestätigt werden. In diesem Fall wäre nämlich an der Grenze des Sichtbaren und des Ultravioletten eine für die Chinoidalstruktur charakteristische Bande vorhanden. Wir wollen aber nicht leugnen, dass die Messung der Dipolmomente für die Bestätigung der Existenz der Formel I einen empfindlicheren Indikator darstellt; da nun diese Mesomerform nur von 3% der Sulfanilamidmoleküle aufgewiesen wird, eignet sich die Spektroskopie zum Nachweis dieser Formel nur bei einer sehr günstigen Lage der

Banden. Hingegen ist das Sulfamethylthiazol ungefähr 15-mal wirksamer als das Sulfanilamid; wäre die Zahl der Moleküle mit einer Chionoidalstruktur für die Wirkung ausschlaggebend, so müsste sich schon die Hälfte der Sulfamethylthiazolmoleküle in diesem Zustand befinden. Nun lässt sich aber die Chionoidalstruktur bei dieser Verbindung auf grund der Absorptionskurve überhaupt nicht erkennen.

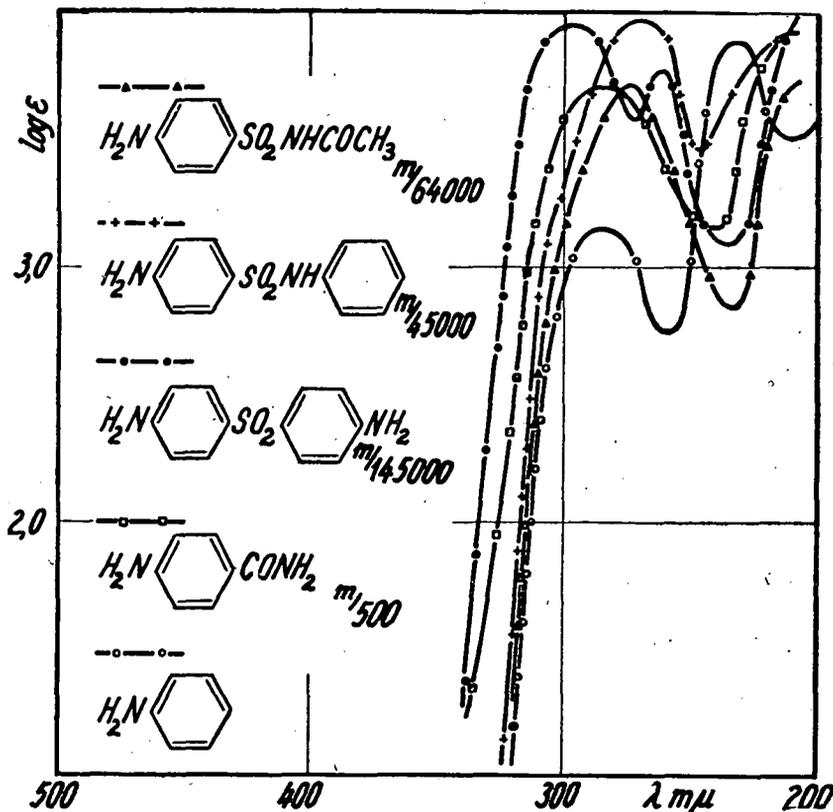
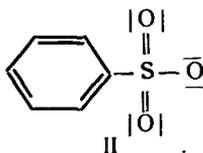


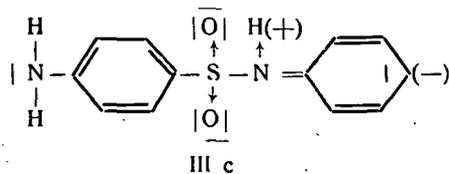
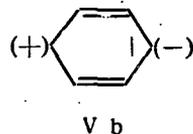
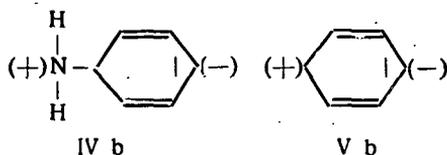
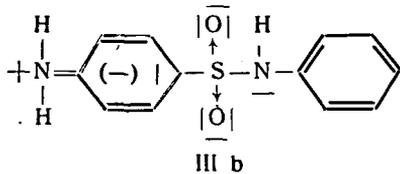
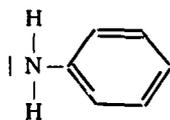
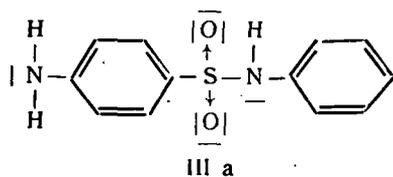
Abb. 9.

Absorptionsspektren von verschiedenen Sulfanilamidderivaten.

Da der negative spektroskopische Befund im allgemeinen nicht als entscheidend angesehen wird, scheint die unbezweifelbare experimentelle Lösung des Problems — abgesehen von der Messung des Dipolmomentes — aussichtslos zu sein. Wir wollen daher den durch unsere Versuche gelieferten Widerspruch nicht als entscheidend betrachten, glauben aber, dass sie die theoretischen Kenntnisse, die gleichfalls gegen Formel I sprechen, unterstützen. Die oft angenommene Formel II der Benzolsulfosäure mit 12 äusseren Elektronen beim Schwefelatom ist höchst unwahrscheinlich (Hückel,¹⁵³ Eisterl⁸⁵). Aus demselben Grund scheint auch die von Kumler und Halverstadt angenommene 10-Elektronen Formel des p-Aminobenzolsulfonamids unwahrscheinlich zu sein. Abgesehen davon erscheint die Existenz



dieser Formel auch wegen der benachbarten gegenteiligen Landungen als sehr unwahrscheinlich (*Wehland* und *Pauling*³⁷²). Auf Grund dieser theoretischen Überlegungen dürften die Mesomeriefälle nur isoliert und von der Sulfoamidgruppe unabhängig zustande kommen. Dementsprechend sind die Mesomermöglichkeiten des p-Aminobenzolsulfonanilids folgende: IIIa, IIIb, IIIc, und auch andere, die abzubildend überflüssig erscheint. Demnach sind im A-Ring dieselben Mesomerien möglich wie die elektromeren Grenzstrukturen des Anilins in einer neutralen Lösung. Im Ring B sind nur die mesomeren Grenzstrukturen des Benzols möglich (Va und Vb). Somit ist die Sulfoamidgruppe das trennende Glied zwischen den mesomerfähigen Atomgruppen, weshalb den Atomgruppen,



die gegenüber der Anilingruppe liegen, auf dem Wege über die Mesomerie keine Induktionswirkung zugeschrieben werden dürfte.

Unserer Ansicht nach sprechen nicht nur die Experimente (*Ekstrand*) sondern auch theoretische Bedenken gegen die Annahme, dass bezüglich der Wirkung die Mesomerfähigkeit der im N¹ substituierten Atomgruppen ausschlaggebend sei. Wir glauben daher, dass für die Tatsache, wonach die Derivate dem Sulfanilamid zum Teil überlegen sind, eine andere Erklärung zu suchen sei.

Neuerdings wollen amerikanische Verfasser die Abhängigkeit der Wirksamkeit von dem Säurecharakter der Sulfanilamide nachweisen. *Bell* und *Roblin*¹⁵ glauben einen Zusammenhang zwischen der Wirkung und der Dissoziationskonstante gefunden zu haben. Bei

der Darstellung des Zusammenhanges mit Hilfe einer Funktion wurden zwei einander entgegenwirkende Faktoren gefunden, von denen die Wirkung abhängt; der eine dieser Faktoren steigert die Wirkung in dem Ausmasse wie der pK-Wert der einzelnen Verbindungen ansteigt, die Zunahme des anderen dagegen hat die Herabsetzung der Wirkung zur Folge.

Kimmig und *Weselman*,¹⁸⁷ *Davis* und *Wood*^{68, 69} haben beobachtet, dass die Sulfanilamide mit Eiweisskörpern Komplexe bilden. Entsprechend diesen Beobachtungen sei die Wirkung der Sulfanilamide die Funktion ihrer Fähigkeit, Eiweisskomplexe bilden zu können. Auf Grund dieser zwei Varianten — Dissoziationskonstante und komplexbildende Eigenschaft — wurde die Wirkung von *Klotz*¹⁹⁴ in einer Formel ausgedrückt.

Vor Besprechung dieser Formel sei noch einmal auf die die Sulfanilamidwirkung ausdrückende Reaktion hingewiesen, die dem Gesetz der Massenwirkung gerecht wird und dem Wesen nach einen Wettbewerb zwischen dem Sulfanilamid und der p-Aminobenzoesäure um das eiweissartige Apoenzym darstellt (s. S. 85). Nach *Klotz* reagiere in der Lösung der schwachsauren Sulfanilamide (Sulfanilamid, Sulfathiazol) vom Typ HS (= Sulfanilamid mit einem Säurecharakter) das Anion S als Base mit dem sauren Enzymeiweisskörper P und es komme zur Entstehung von PS-Komplexen, deren Menge der des Anions S entspreche. Je grösser das Ausmass dieses Komplexes, desto energischer die Sulfanilamidwirkung. Von den verschiedenen Sulfanilamidderivaten wird jenes Präparat das wirksamste sein, dessen Dissoziationswert pK mittelgross ist, da die Bedingungen der Entstehung der PS-Komplexe bei diesem am meisten gegeben sind. Ist das Sulfanilamid eine sehr schwache Säure, so ist die Zahl der S-Ionen sehr niedrig; hat das Präparat einen starken Säurecharakter, so kann in einem neutralen Medium (bei pH 7,0) trotz der hohen Zahl der S-Ionen wegen der schwachalkalischen Beschaffenheit des S⁻ nur wenig PS entstehen.

Dasselben gilt nach *Klotz* für die Sulfanilamide alkalischer Natur (z. B. Sulfanilylguanidin) mit dem Unterschied, dass hier das alkalische Molekül S die Rolle des Komplexbildners übernimmt.

Auf grund dieser Überlegungen wurde von *Klotz* obiger Zusammenhang wie folgt formuliert:

$$pK_{HS} = pH - \log \frac{1-f}{f} \dots \dots \dots (1)$$

wo

$$f = \frac{d \ln K_{PS}}{d \ln K_{HS}} \dots \dots \dots (2)$$

K_{PS} ist die Dissoziationskonstante des Sulfanilamid im Falle eines Enzym-Sulfanilamid-Synplexes, also dasselbe, wie in Formel II auf Seite 85, die auf dem Massenwirkungsgesetz beruht. Ermittelt man den Wert von f , der für jede Bakteriumart und jeden Stamm verschieden ist, so kann der Wert von pK_{HS} berechnet werden. Der Wert von f hängt von den Eigenschaften des eiweissartigen Apoenzyms ab, das an der Synplexbildung teilnimmt. Nach *Davis* und *Wood* könne der relative K_{PS} -Wert aus dem K_{HS} der verschiedenen Sulfanilamide errechnet werden. Für das Serumalbumin ist $f = 0,5$.

Nach den Ergebnissen von *Bell* und *Roblin* wurde von *Klotz* für Colibazillen $f = 0,3$ gefunden.

Auf Grund desselben Gedankenganges kann auch der Wert der p-Aminobenzoesäure-Interferenz errechnet werden. Hier ist aber ein Verhältnis PA:PS (A = p-Aminobenzoesäure) anzunehmen, bei dem die Hemmung beginnt bzw. die Entwicklung einsetzt. Auch von diesem Zusammenhang gilt der auf S. 85 angegebene Gleichgewichtszustand.

VI. Kapitel.

Mechanismus der therapeutischen Sulfanilamidwirkung.

1. Kommt die bakteriostatische Wirkung im Organismus zur Geltung ?

In der Einleitung wurde schon erwähnt, dass die Frühversuche mit der Chemotherapie der bakteriellen Infektionen scheiterten, weil die antibiotischen Eigenschaften der *in vitro* wirksamen Verbindungen im tierischen Organismus nicht zur Geltung gelangten. Die Sublimatwirkung wird von den Eiweisskörpern des Serums — wahrscheinlich im Wege einer Komplexbildung — herabgesetzt, überdies wird die desinfizierende Fähigkeit des Quecksilberions von den Sulfhydrylverbindungen, z. B. dem Glutathion, beeinträchtigt (*Fildes*³⁵). Die bakteriostatische Wirkung der Sulfanilamide ist *in vitro* im Vergleich mit anderen Benzolderivaten ausserordentlich stark (s. Tabelle 36), so dass eine ähnliche Wirkung nur von den ziemlich toxischen Chinonen entfaltet wird. Es bleibt aber noch fraglich, ob die bakteriostatische Wirkung der Sulfanilamide im Organismus zur Geltung kommt.

Im III. Kapitel wurde darauf hingewiesen, dass die bakteriostatische Wirksamkeit der Sulfanilamide auch in eiweisshaltigen Nährböden (Serum, Liquor) nachgewiesen werden kann; desgleichen im Urin, obwohl hier die Wirkung etwas schwächer ist als in den synthetischen Nährböden. Die Antwort auf die Frage ist deshalb schwer, weil die bakteriostatische Wirkung der Sulfanilamide im Blute gewisser Versuchstiere (Kaninchen, Maus) erheblich weniger als im Menschenblut zur Geltung kommt, obzwar die Infektionen dieser Tiere mit den Sulfanilamiden sehr günstig beeinflusst werden können. Die unter entsprechenden Bedingungen angestellten Versuche haben dennoch bewiesen, dass die bakteriostatischen Eigenschaften der Sulfanilamide sich auch im Kaninchenblut offenbaren, allerdings ist die Wirkung hier nicht so anhaltend wie im Menschenblute. So fand z. B. *Schmith*,³²⁸ dass in dem mit Pneumokokken beimpften, 1:5.000 Sulfapyridin enthaltenden Kaninchenserum, — dessen bestimmte Menge zu Anfang des Versuches 41 Kokken enthielt, — die Kokken sich langsamer vermehrten als in den Kontrollkulturen. In der Aussaat der sulfanilamidhaltigen Röhre entwickelten sich selbst *in der 12. Stunde* bloss 762 Kolonien. Von nun an nahm aber die Zahl der Kokken rapid zu. Dagegen waren in der Kontrollkultur, die nur Serum enthielt, schon *in der 4. Stunde* 2.000 Kokken vorhanden; ihre Zahl