

DIE CHEMIE

(Angew. Chemie, neue Folge)

55. Jahrgang, Nr. 1/2, Seiten 1—20, 3. Januar 1942

Vitamine und Arzneimittel*)

Von Prof. Dr. R. KUHN, Kaiser Wilhelm-Institut für medizinische Forschung, Heidelberg

1. Die Nahrung der Völker.

Die Art, auf die sich die einzelnen Völker der Erde ernähren, ist sehr verschieden. Bei den einen ist es der Reis, bei anderen die Hirse, dort der Mais und hier das Brotgetreide, die als Grundlage der Nahrung dienen. Den Bedarf an Fleisch decken die einen durch Fischfang, andere durch Jagd, die meisten durch die Zucht von Haustieren. In den tropischen Ländern werden vorzugsweise pflanzliche Fette, in den arktischen fast nur tierische Fette verzehrt. Was an Gemüsen und an Früchten gegessen wird, ist in noch höherem Maße von den einzelnen Wohngebieten und überdies von den Jahreszeiten abhängig. Ungeachtet dieser großen Unterschiede haben sich die Kostformen der einzelnen Völker im Laufe der Jahrhunderte alle bewährt, da sie in wesentlichen Punkten übereinstimmen. Diese wesentlichen Punkte sind, wie die physiologische Chemie bereits gegen Ende des vorigen Jahrhunderts erkannt hatte, ein bestimmter Gehalt an Kohlehydraten, Eiweißstoffen und Fetten, wozu noch verschiedene Mineralsalze kommen, die für unsere Ernährung unentbehrlich sind. Dem gesunden Instinkt folgend hatten sich in den verschiedensten Ländern Formen der Ernährung herausgebildet, die alle dem Bedarf an diesen Grundstoffen entsprechen.

2. Der Fluch der Technik.

Unter dem Einfluß technischer Errungenschaften hat sich nun die ursprüngliche Lebensweise vieler Menschen erheblich geändert. Diese Änderungen haben nicht immer zum Wohlergehen beigetragen. Mit dem Fortschritt der Technik hängen nicht nur gewerbliche Schäden und Berufskrankheiten zusammen, sondern auch Krankheiten anderer Art. Als die Menschen es lernten, Schiffe zu bauen und zu steuern, mit denen man die Ozeane überqueren konnte, da erkrankten viele der Seefahrer an inneren Blutungen, sie verloren die Zähne und sieclten dahin. Als man immer größere Städte mit immer höheren Häusern baute, da nahm in den lichtarmen Wohnungnen die Zahl der Kinder zu, die mit krummen Beinen herumliefen. Die Konstruktion von Apparaten, mit denen der früher von Hand polierte oder geschälte Reis maschinell geschliffen wurde, führte bei den Menschen, die sich fast ausschließlich von solchem Reis ernähren mußten, zu Abmagerung, Krämpfen und zum Tod. Als während des Weltkrieges dänische Bauern ihre Butter verkauften, um sich selbst nur von Margarine zu ernähren, da erkrankten ihre Kinder an den Augen und viele von ihnen wurden blind.

3. Neue Erkenntnis und alte Weisheit.

Wir wissen heute, daß das Auftreten dieser und einer Reihe von weiteren Krankheiten durch richtige Ernährung mit Sicherheit verhindert werden kann. Neben Kohlehydraten, Eiweißstoffen und Fett sowie den Mineralsalzen sind nämlich in ganz geringen Mengen noch andere Stoffe in der Nahrung von höchster Wichtigkeit für unser Leben. Man nennt diese Stoffe Vitamine. Den alten Seefahrern, die an Skorbut erkrankten, fehlte das Vitamin C, da sie weder Obst noch Gemüse in ausreichender Menge mit sich führten. Der Bevölkerung auf Java war durch das maschinelle Schleifen des Reises das im Silberhäutchen des Kornes enthaltene Vitamin B₁ entzogen worden, das gegen die Beriberi schützt. Den dänischen Bauernkindern, die an Keratomalacie erkrankten, fehlte es an Vitamin A, weil dieses durch den technischen Prozeß der Fettährtung bzw. bei der Herstellung der Margarine zerstört wird.

Es ist bemerkenswert, daß schon lange bevor es den Begriff der Vitamine gab, die Menschen gewisse Mittel gegen die angeführten Mangelkrankheiten ausfindig gemacht haben. So gegen den Skorbut grüne Gemüse, Sauerkraut oder Citronensaft. Auch über die Zubereitung wußte man vielfach schon erstaunlich gut Bescheid. Ein Befehl der britischen Admiralität aus dem 18. Jahrhundert besagt, daß das Sauerkraut, das den Schiffen

gegen Skorbut zugeteilt wurde, nicht in kupfernen Kesseln zubereitet werden darf. Heute wissen wir, daß das Vitamin C durch Spuren von Kupfer bei Zutritt von Luft rasch zerstört wird. Ein Arzt in Wilna hat schon vor 200 Jahren empfohlen, rachitische Kinder in die sonnigen Höhen der Karpaten zu schicken. Heute wissen wir, daß das gegen Rachitis schützende Vitamin D unter dem Einfluß des kurzweligen Lichtes aus bestimmten Vorstufen erst gebildet wird. Gegen die Nachtblindheit ist schon im Altertum Leber verordnet worden. Dieses Organ ist, wie wir heute wissen, reicher als alle anderen an Vitamin A, welches für das Dämmerungsschen unentbehrlich ist.

4. Der Segen der Technik.

In der verhältnismäßig kurzen Zeit der letzten 15 Jahre ist es den gemeinsamen Anstrengungen der Ärzte, Chemiker und Biologen gelungen, die Mehrzahl der Vitamine in chemisch reiner Form aus geeigneten Naturprodukten zu gewinnen, ihre chemische Konstitution aufzuklären und viele Vitamine auch synthetisch herzustellen. In verschiedenen Fällen sind die synthetischen Vitamine, die sich in nichts von den aus Naturstoffen isolierten unterscheiden, einfacher und billiger zu gewinnen als aus Nahrungsmitteln. Sie sind in unseren Arzneischatz eingegangen. Mit der fabrikatorischen Herstellung dieser lebenswichtigen Stoffe hat die Technik in gewissem Sinne das wieder gut gemacht, was sie durch Eingriffe in die ursprüngliche Ernährungsweise der Menschen an Schild auf sich geladen hatte.

5. Vitamine als Arzneimittel.

Als natürliche, zellvertraute Stoffen, die wir mit unserer Nahrung ständig aufnehmen, kommt den Vitaminen innerhalb unseres Arzneischatzes eine besondere Stellung zu. Sie sind nicht nur die Heilmittel gegen die angeführten schweren Mangelkrankheiten, sondern sie haben sich darüber hinaus klinisch in vieler Hinsicht bewährt, namentlich dann, wenn gesteigerte Anforderungen an den Organismus herantreten, wie während der Schwangerschaft, des Stillens, der Rekonvaleszenz u. a. Ein abschließendes Urteil über die wichtigsten Anwendungen in der Klinik, die noch dauernd zunehmen, läßt sich kaum geben. Da und dort ist manches wohl noch eine Modeerscheinung, die mit der Zeit wieder verschwinden wird. Im allgemeinen werden alle Vitamine per os gegeben, da wir ja von Natur aus darauf eingestellt sind, diese Stoffe mit der Nahrung zu schlucken. Es kann aber vorkommen, daß eine Schädigung der Resorption z. B. im Darm vorliegt, oder daß eine möglichst rasche Wirkung erzielt werden soll, so daß der Arzt zur Injektion greift. Die Verträglichkeit ist bei allen wasserlöslichen Vitaminen erstaunlich groß, so daß ein hohes Vielfaches des Tagesbedarfs auf einmal gegeben werden kann, ohne daß irgendwelche Schädigungen auftreten.

6. Aufgaben der Landwirtschaft.

Im großen gesehen wird die Deckung des Bedarfs an Vitaminen immer Sache der Landwirtschaft bleiben. Die chemische Synthese stellt nur eine Ergänzung dar, deren Bedeutung allerdings schon in diesem Kriege erheblich geworden ist. Eine Bevölkerung von 100 Millionen Menschen braucht pro Jahr in runden Zahlen 25 t Vitamin A oder 100 t Carotin, 50 t Vitamin B₁, 80 t Vitamin B₂ und 1800 t Vitamin C. Die Pflanzen sind es, die uns seit jeher diese Mengen liefern. Die Produktion an Vitaminen ist aber mit der landwirtschaftlichen Produktion nicht ohne weiteres gleichbedeutend, weil der Gehalt an Vitaminen bei ein und derselben Pflanze je nach der Rasse und den Kulturbedingungen innerhalb weiter Grenzen verschieden sein kann. Es gibt Äpfel, die nur etwa 5 mg, und andere, die nahezu 50 mg Vitamin C in 100 g Fruchtfleisch enthalten. Wovon dies abhängt, wissen wir noch nicht. Beim gelben Mais, dessen Genetik eingehender bearbeitet ist, ließ

*) Vortrag, gehalten am 2. Dezember 1941 im Harnackhaus, Berlin-Dahlem.

sich feststellen, daß der Gehalt an Provitamin A bei verschiedenen Rassen der Zahl der dominanten Y-Gene annähernd proportional ist. Als relative A-Wirksamkeit fand man beim Endosperm-Geno-Typ $y \cdot y$: 0,05, $Y \cdot y$: 2,25, $Y \cdot Y$: 5,00 und bei $Y \cdot Y \cdot Y$: 7,50, d. h. Zahlen, die sich sehr annähernd wie 1:2:3 verhalten. Es kommt also sehr auf eine sinngemäße Lenkung der Landwirtschaft durch Auswahl geeigneter Sorten an. Darüber hinaus sind alle Maßnahmen von hoher Bedeutung, denen die Nahrungsmittel bei der Lagerung, in der verarbeitenden Industrie und schließlich im Haushalt unterliegen.

7. Wirkungsweise der Vitamine.

Die Frage, wieso die Vitamine in so erstaunlich geringen Mengen wirken, ist nahe verwandt mit der Frage, an welchen chemischen Umsetzungen innerhalb der Zellen und Gewebe sie beteiligt sind. In dieser Hinsicht ist über alle fettlöslichen Vitamine, nämlich über das epithelschützende Vitamin A, das antirachitische Vitamin D, über den Antisterilitätsfaktor E und über den antihaemorrhagischen Faktor K¹⁾ noch so gut wie nichts bekannt. Auch vom Vitamin C wissen wir noch nichts Näheres über den Wirkungsmechanismus. Bei den stickstoffhaltigen, wasserlöslichen Vitaminen der B-Gruppe sind demgegenüber schon tiefe Einblicke gewonnen worden. Im Jahre 1933 wurde erkannt²⁾, daß das Vitamin B₂, das Lactoflavin, Baustein eines Fermentes ist, das für die Übertragung von Wasserstoff innerhalb der Zellen dient. Seither hat sich herausgestellt, daß noch andere, ähnlich wirkende Fermente von der Zelle nur gebildet werden können, wenn ihnen Lactoflavin als Baustein mit der Nahrung zugeführt wird. Das antineuritische Vitamin B₁ hat sich als Baustein eines Fermentes erwiesen, das die Brenztraubensäure in den Zellen in Kohlendioxyd und Acetaldehyd spaltet. Bei der Beriberi, die durch Mangel an B₁ entsteht, kommt es demgemäß zur Anhäufung von Brenztraubensäure im Blut. Die Pellagra beruht meist auf Mangel an Nicotinsäure, die gleichfalls zu den Vitaminen der B-Gruppe gehört. Auch aus der Nicotinsäure werden im Organismus prothetische Gruppen von Fermenten aufgebaut, die für die Übertragung von Wasserstoff innerhalb der Zellen unentbehrlich sind. Nachdem die Fermente Katalysatoren sind, die das Millionenfache ihres eigenen Gewichtes an anderen Stoffen umzusetzen vermögen, haben wir also hier bereits eine Antwort auf die Frage, warum die Vitamine schon in so erstaunlich geringen Mengen wirken.

8. Bedeutung für die Mikroorganismen.

So wie der Mensch und die Säugetiere sind auch viele Mikroorganismen auf die Zufuhr von Vitaminen angewiesen, um gedeihen zu können. Während man früher viele Bakterien nur auf Bouillon und ähnlichen Nährösungen züchten konnte, ist es heute in einigen Fällen bereits möglich, Nährösungen anzuwenden, die sich ausschließlich aus chemisch reinen, in kristallisierter Form bekannten Stoffen zusammensetzen³⁾. Da-

Tab. 1.
Nährlösung für Milchsäurebakterien (*Streptobacterium plantarum*).

| | | |
|-------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Salze | Ammoniumacetat | $6,42 \cdot 10^{-3} \text{ g/cm}^3$ |
| | Dinatriumphosphat | $1,25 \cdot 10^{-3} \text{ g/cm}^3$ |
| | Monokaliumphosphat | $0,83 \cdot 10^{-3} \text{ g/cm}^3$ |
| | Magnesiumsulfat | $0,42 \cdot 10^{-3} \text{ g/cm}^3$ |
| | Ferricitrat | $4,20 \cdot 10^{-5} \text{ g/cm}^3$ |
| | Mangan(II)-chlorid | $1,25 \cdot 10^{-5} \text{ g/cm}^3$ |
| Zucker | Glucose | $2,0 \cdot 10^{-2} \text{ g/cm}^3$ |
| | l-Cysteinhydrochlorid | $0,8 \cdot 10^{-4} \text{ g/cm}^3$ |
| | d,l-Methionin | $0,5 \cdot 10^{-4} \text{ g/cm}^3$ |
| | Glykokoll | $5,0 \cdot 10^{-4} \text{ g/cm}^3$ |
| | d,l-Alanin | $5,0 \cdot 10^{-4} \text{ g/cm}^3$ |
| | d,l-Valin | $5,0 \cdot 10^{-4} \text{ g/cm}^3$ |
| Aminosäuren | d,l-Isoleucin | $2,5 \cdot 10^{-4} \text{ g/cm}^3$ |
| | d,l-Leucin | $1,0 \cdot 10^{-4} \text{ g/cm}^3$ |
| | d,l-Phenylalanin | $5,0 \cdot 10^{-4} \text{ g/cm}^3$ |
| | l-Tryptophan | $1,0 \cdot 10^{-4} \text{ g/cm}^3$ |
| | d,l-Asparaginsäure | $5,0 \cdot 10^{-4} \text{ g/cm}^3$ |
| | l-Glutaminsäure | $5,0 \cdot 10^{-4} \text{ g/cm}^3$ |
| Vitamine | Aneurinchlorid-hydrochlorid | $1,0 \cdot 10^{-7} \text{ g/cm}^3$ |
| | Aderminhydrochlorid | $2,0 \cdot 10^{-6} \text{ g/cm}^3$ |
| | Nicotinsäure | $1,7 \cdot 10^{-5} \text{ g/cm}^3$ |
| | Adeninsulfat | $4,3 \cdot 10^{-5} \text{ g/cm}^3$ |
| | Biotinmethyllester | $2 \cdot 10^{-8} \text{ g/cm}^3$ |
| | (+)-Pantothensaures Ba | $6 \cdot 10^{-8} \text{ g/cm}^3$ |

¹⁾ Über Faktor K vgl. W. John, diese Ztschr. **54**, 209 [1941].

²⁾ Vgl. R. Kuhn, diese Ztschr. **49**, 6 [1936].

³⁾ Vgl. E. F. Möller u. K. Schwarz, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1612 [1941].

bei zeigt es sich, wie anspruchsvoll manche Mikroorganismen sind und daß sie in dieser Hinsicht sogar den Menschen übertreffen können. Neben Salzen und einem vergärbaren Kohlehydrat ist z. B. bei den Milchsäurebakterien eine ganze Anzahl von Aminosäuren und Vitaminen nötig.

Diese Erkenntnisse haben im Laufe der letzten Jahre die Vitaminforschung in eine neue Bahn gelenkt. Wir sind in vielen Fällen nicht mehr darauf angewiesen, die Vitamine mit Versuchsdauer von oft 6–8 Wochen an einer größeren Zahl lebender Tiere zu bestimmen, sondern wir können in vielen Fällen die Vitamine als Wuchsstoffe für geeignete Mikroorganismen im Laufe von 2–3 Tagen quantitativ bestimmen, indem wir den Einfluß auf die Wachstumsgeschwindigkeit, d. h. auf die Zunahme der Zellenzahl je Kubikzentimeter Nährlösung messen. Die Tierversuche laufen daneben wie früher weiter, aber es ist nicht mehr nötig, z. B. nach jeder Reinigungsoperation, die zur Isolierung führen soll, so lange auf das biologische Ergebnis zu warten. Die Kenntnis der von den Bakterien benötigten Vitamine ist nicht nur für analytische Zwecke, sondern auch in vieler anderer Hinsicht von größter Bedeutung, wenn man an die Prozesse der Brauerei und Brennerei, der Molkerei und Käserei, der Gärfutterbereitung u. a. denkt.

9. Gärfutter und Milch.

Ein praktisches Problem auf diesem Gebiet, das von der Landwirtschaftlichen Hochschule in Weihenstephan gemeinsam mit dem Kaiser-Wilhelm-Institut für medizinische Forschung in Heidelberg bearbeitet wird, betrifft die Frage nach dem Einfluß von Silofutter auf die Zusammensetzung der Milch⁴⁾. Bei gleichem Gehalt an verdaulichem Rohprotein unterscheidet sich die Milch der mit Gärfutter ernährten Kühe weder der

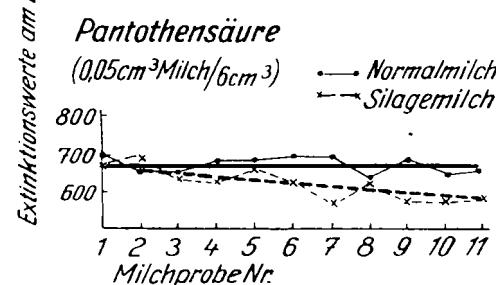
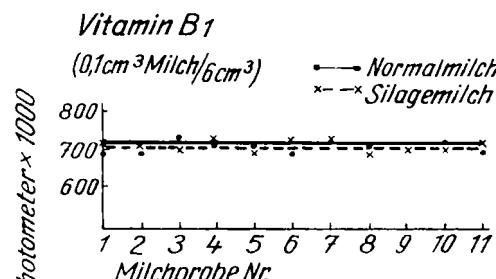


Abb. 1. Der B₁- und Pantothensäure-Gehalt von Milch.
Die Milchproben erstrecken sich auf einen Zeitraum von 5 Monaten.

Menge nach noch im Fettgehalt von der normal ernährter Kuh, aber sie läßt sich im Gegensatz zu dieser nicht auf harten Fettkäse, z. B. Emmentaler, verarbeiten. Da nun im Laufe der Käseherstellung eine ganze Reihe von verschiedenen Bakterien in Funktion treten müssen, die alle ihre spezifischen Wuchsstoffe benötigen, war zu untersuchen, ob nicht als Folge der Silofütterung das eine oder das andere dieser Bakterien-vitamine ausfällt bzw. wesentlich herabgesetzt wird. Nach noch unveröffentlichten Messungen von E. F. Möller ist der Gehalt an bekannten Vitaminen, wie Vitamin B₁, Pantothensäure u. a., innerhalb geringer Schwankungen in der normalen und in der Silomilch derselbe, was auch für das Vitamin C gilt. Ein sehr bedeutender Unterschied wurde dagegen schon vor mehr als einem Jahr hinsichtlich eines Vitamins gefunden, dessen chemische Natur damals noch unbekannt war und das die Bezeichnung H' erhalten hatte. Dieser Unterschied hat sich seither immer wieder bestätigt. In der Milch von Kühen, die

⁴⁾ E. F. Möller, diese Ztschr. **53**, 204 [1940].

Silofutter erhielten ($\frac{2}{3}$ Luzerne, $\frac{1}{3}$ Wiesenschwingel, Silierungsmittel: Amasil) beträgt der H'-Gehalt durchschnittlich nur $\frac{1}{10}$ bis $\frac{1}{20}$ von dem, den wir in der normalen Milch finden.

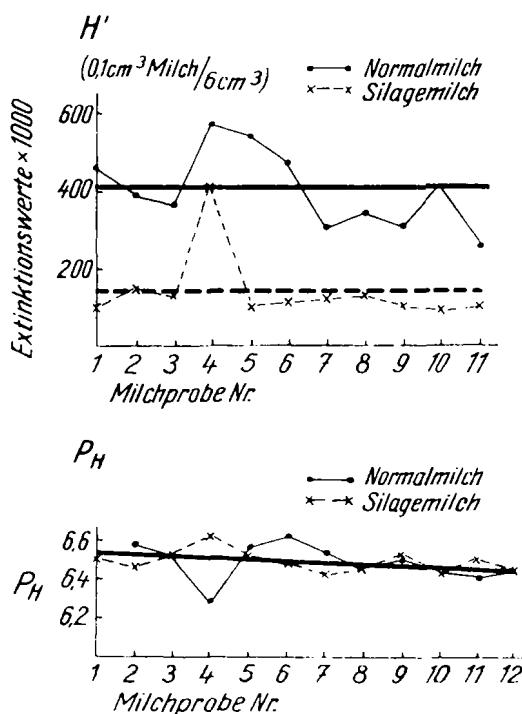


Abb. 2. H'-Gehalt und pH der Milch.
Die starken Linien entsprechen den Mittelwerten.

10. Vitamin H' (p-Amino-benzoësäure).

Es war also von Wichtigkeit, die Natur dieses Bakterienvitamins H' aufzuklären. Als günstiges Ausgangsmaterial hat sich Hefe erwiesen. Es zeigte sich bald, daß der Faktor H' recht beständig ist gegen Hitze, auch gegen Säuren und Alkalien, daß er aber leicht durch Brom und durch salpetrige Säure zerstört wird. Er zeigte sowohl saure als auch basische Eigenschaften. Nachdem mehrere Tonnen Hefe verarbeitet waren und eine Konzentrierung im Verhältnis von 1:10⁶ erzielt war, gelang es K. Schwarz den Methylester zur Krystallisation zu bringen⁶⁾. Diese so mühevoll gewonnene Substanz hat sich als identisch erwiesen mit dem Methylester einer einfachen, seit langem bekannten aromatischen Aminosäure, nämlich der p-Amino-benzoësäure. Synthetische p-Amino-benzoësäure, die in beliebigen Mengen zur Verfügung steht, genügt noch in einer Verdünnung von 1:10¹¹ für optimales Bakterienwachstum. Sie ist das wirksamste Vitamin, das wir kennen.

Es ist höchst auffallend, daß schon lange bevor man wußte, daß die p-Amino-benzoësäure in der Natur vorkommt, und daß sie eine so hohe physiologische Wirksamkeit besitzt, zahlreiche Arzneimittel von den Chemikern hergestellt worden sind, die sich von der p-Amino-benzoësäure ableiten. Hier verdienen an erster Stelle zahlreiche Lokalanaesthetica angeführt zu werden.

Tab. 2.

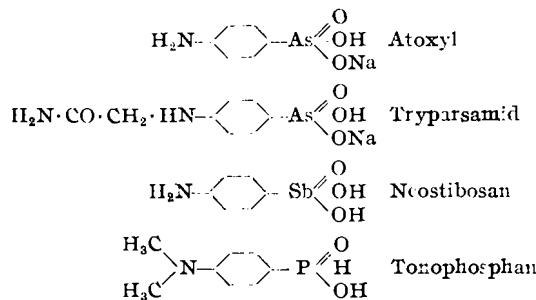
| | |
|--|---------------------|
| <chem>Nc1ccc(C(=O)O)cc1</chem> | p-Amino-benzoësäure |
| <chem>Nc1ccc(C(=O)OC(=O)CC)cc1</chem> | Anaesthesia |
| <chem>Nc1ccc(C(=O)OC(=O)CCN(C)C)cc1</chem> | Novocain |
| <chem>Nc1ccc(C(=O)OC(=O)CC(C(=O)N(C)C)C)cc1</chem> | Larocain |
| <chem>Nc1ccc(C(=O)OC(=O)CC(C(=O)N(C)C)C)cc1</chem> | Tutocain |

Aber auch Arzneimittel wie das Atoxyl gegen Spirochäten, das Neostibosan gegen Kala-azar, das Tonophosphoran u. a. erinnern in ihren Formelbildern an das der p-Amino-benzoësäure.

Was diese Ähnlichkeit zu bedeuten hat, wissen wir vorerst noch nicht. Daß aber irgendwelche Zusammenhänge bestehen werden, erkennt man schon daran, daß bei allen angeführten Arzneimitteln die Isomeren, welche die Aminogruppe nicht in p-, sondern in o- oder m-Stellung tragen, ohne Be-

deutung sind und daß wir auch in unserem Bakterientest fanden, daß o- und m-Amino-benzoësäure im Gegensatz zur p-Verbindung keine Vitaminwirkung besitzen.

Tab. 3.



11. Sulfonamide als Arzneimittel.

Vor etwa 8 Jahren hat G. Domagk in den wissenschaftlichen Laboratorien des Werkes Elberfeld der I. G. Farbenindustrie A.-G. die Entdeckung gemacht, daß es mit Hilfe von gewissen Azofarbstoffen, die eine Sulfonamidgruppe enthalten, möglich ist, bakterielle Infektionskrankheiten zu heilen⁹⁾. Stoffe mit solchen Eigenschaften waren bis dahin völlig unbekannt gewesen. Es hat sich herausgestellt, daß die verschiedensten Bakterien mit diesen Sulfonamiden erfolgreich bekämpft werden können, so Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Gonokokken und viele andere. Die Sulfonamide haben der Menschheit einen unermeßlichen Segen gebracht. Bis heute dürften bereits über 3000 Sulfonamide dargestellt und an experimentell infizierten Versuchstieren geprüft worden sein. Etwa 30 Präparate mit schätzungsweise 60 verschiedenen Namen befinden sich im Handel. Betrachtet man nun die chemischen Formeln der als wirksam befundenen Sulfonamide, so erscheinen sie auf den ersten Blick recht verschieden. Bei näherer Betrachtung erkennt man aber etwas Gemeinsames. Alle diese Arzneimittel tragen an einem Benzolkern in p-Stellung zueinander eine NH₂- und eine SO₂-Gruppe.

Tab. 4 u. 5. Einige bekanntere Sulfonamid-Präparate.

| | |
|--|-------------------|
| <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)N)cc1</chem> | Prontosil rubrum |
| <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)c2ccc(NC(=O)C)cc2)cc1</chem> | Prontosil soluble |
| <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)c2ccc(NaO3S)cc2)cc1</chem> | Eubasin |
| <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)NHc2ccnc2)cc1</chem> | |
| <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)NH)cc1</chem> | Prontalbin |
| <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)NII-CO-CH3)cc1</chem> | Albicid |
| <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)NH-CC(=O)N(CC)C)cc1</chem> | Uliron |
| <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)NH-CC(=O)N(CC)C-S(=O)(=O)NH)cc1</chem> | Uliron C |
| <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)-NH-CC(=O)N(CC)C-Glaktosid)cc1</chem> | Tibatin |

Was den Wirkungsmechanismus dieser Sulfonamide betrifft, so hat sich herausgestellt, daß die Azofarbstoffe wie das Prontosil rubrum im Organismus reduktiv gespalten werden und in Sulfanilamid übergehen. 1939 hat Stamp die Beobachtung gemacht, daß die *in vitro* nachweisbare, das Wachstum der Bakterien unterdrückende Wirkung der Sulfonamide aufgehoben werden kann, wenn man Extrakte aus Bakterien zusetzt. In Verfolg dieser Beobachtung haben dann später D. D. Woods und P. Fildes, S. D. Rubbo und J. M. Gillespie sowie andere Autoren zeigen können⁷⁾, daß diese Aufhebung der Sulfonamidwirkung sich auch durch p-Amino-benzoësäure erzielen läßt, und daß die Wirksamkeit der Bakterienextrakte sehr wahrscheinlich auf einem Gehalt an dieser aromatischen Aminosäure beruht.

⁶⁾ R. Kuhn u. K. Schwarz, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1617 [1941].

⁷⁾ Vgl. G. Domagk, „Obertherapie der bakteriellen Infektionen“, diese Zeitschr. **48**, 657 [1935]; Nature **148**, 888 [1940]; Chem. Ind. **59**, 133 [1940]; Brit. J. exp. Pathol. **21**, 74 [1940]; Lancet **238**, 933 [1940]; Klin. Wochr. **20**, 235 [1941].

12. Die Verdrängungsreaktion.

An dem bereits erwähnten Streptobacterium plantarum, das wir zum Test bei der Isolierung des Vitamins H' verwendet hatten, ließ sich nun der Antagonismus zwischen p-Aminobenzoësäure und den verschiedensten Sulfonamiden sehr schön messend verfolgen³⁾. Theoretisch am interessantesten war es, die Sulfanilsäure selbst mit der p-Amino-benzoësäure in Konkurrenz treten zu lassen. Das Ergebnis eines solchen Versuchs zeigt Abb. 3. Man erkennt, daß die hemmende

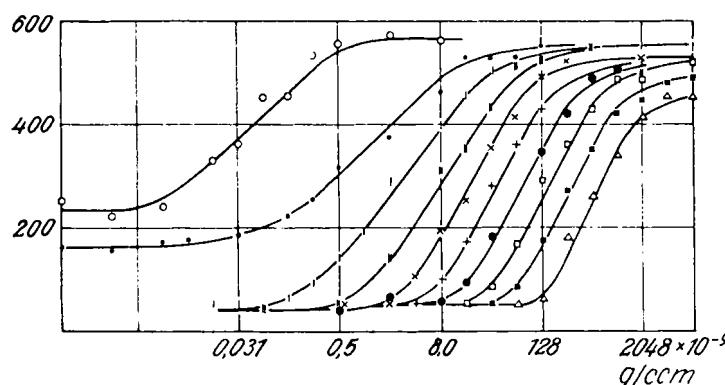
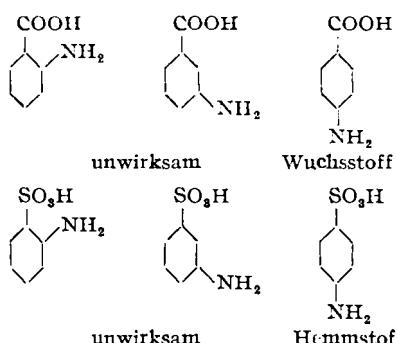


Abb. 3. Enthemmung durch p-Amino-benzoësäure bei steigender Sulfanilsäure-Konzentration.

Abscisse: p-Amino-benzoësäure in 10^{-9} g/cm³
Ordinate: Abgelesene Extinktionswerte am Large-Photometer $\times 1000$
○-----○ ohne Sulfanilsäure
·-----· Sulfanilsäure ($\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3\text{H} + \text{H}_2\text{O}$) $2,1 \cdot 10^{-5}$ g/cm³
△-----△ Sulfanilsäure $537,6 \cdot 10^{-5}$ g/cm³

Wirkung der Sulfanilsäure, die man in steigenden Konzentrationen zusetzt, stets überwunden werden kann, wenn man nur die Menge an p-Amino-benzoësäure auch entsprechend erhöht. Die Analyse der Kurven ergibt, daß es sich um eine dem chemischen Massenwirkungsgesetz folgende Verdrängungsreaktion handelt. Es ist am einfachsten anzunehmen, daß es in den Bakterien ein spezifisches Protein oder einen sonstigen Rezeptor gibt, der in umkehrbarer Weise sowohl mit der Carbonsäure als auch mit der Sulfonsäure sich vereinigt. Die Verbindung mit der p-Amino-benzoësäure stellt einen für das Wachstum unentbehrlichen Zellbestandteil dar, während die entsprechende Verbindung mit Sulfanilsäure ohne diese Wirkung ist. Die körperfremde Sulfonsäure wird viel schwächer gebunden als das natürliche Vitamin. Das Verhältnis der Dissoziationskonstanten berechnet sich zu rd. 1:10000. Für die therapeutisch verwendeten Sulfonamide ergeben sich erheblich größere Haftfestigkeiten. Die relative Stellung der Substituenten im Benzolkern ist auch hier von ausschlaggebender Bedeutung.

Tab. 6.



Es erhebt sich die Frage, welche Bedeutung den mit der Sulfosäure amidartig verknüpften Gruppen zukommt, die im Hinblick auf den klinischen Effekt von so hoher Bedeutung sind. Etwas Sichereres läßt sich hierüber zurzeit nicht sagen. Es ist aber recht wahrscheinlich, daß die amidartig gebundenen Gruppen deshalb von solcher Bedeutung sind, weil auch die p-Amino-benzoësäure in der Zelle nicht in freier Form kommt, sondern in einer leicht spaltbaren amidartigen Bindung vorliegen dürfte. Wir haben nämlich die Beobachtung gemacht, daß sich aus Hefe, die rasch getrocknet wurde, durch Wasser nur Spuren von p-Amino-benzoësäure extrahieren lassen, während dieselbe Hefe, die man langsam, d. h. im Laufe von

5—8 Tagen, an der Luft bei gewöhnlicher Temperatur trocknet, wobei autolytische Prozesse stattfinden, leicht praktisch alles Vitamin an Wasser abgibt⁵⁾.

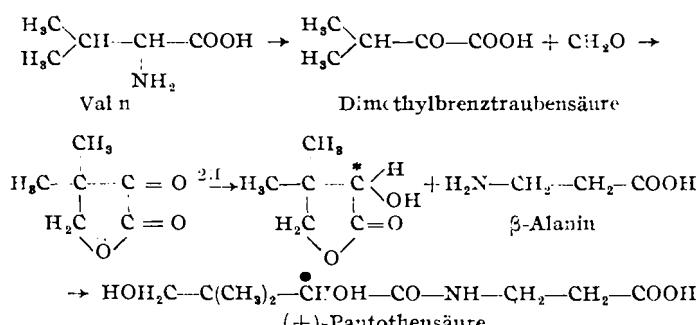
13. Pantothenäsäure.

Wenn es richtig ist, daß die p-Aminobenzoësäure und die Sulfanilsäure in der Zelle um ein und denselben Träger (Rezeptor) konkurrieren, dann wird man erwarten dürfen, daß auch andere Vitamine bzw. Wuchsstoffe durch körperfremde, aber in ihrer chemischen Konstitution sehr ähnlich gebaute Stoffe verdrängt werden können, und daß es so möglich sein sollte, weitere spezifische Gegenstoffe gegen gewisse Vitamine zu erhalten. Um dies zu prüfen, haben wir zunächst die Pantothenäsäure herangezogen, ein Vitamin, das wie H' eine CO_2H -Gruppe enthält. Die Pantothenäsäure⁶⁾ ist ein in der Natur sehr weitverbreiteter unentbehrlicher Wuchsstoff für zahlreiche Mikroorganismen, den auch das Säugetier mit der Nahrung zu sich nehmen muß. Zu den auffallendsten Frischneinungen, die durch Mangel an Pantothenäsäure bei schwarzen Ratten bewirkt werden, gehört, abgesehen vom Stillstand des Wachstums, die Tatsache, daß das Fell der schwarzen Ratten nach einiger Zeit eine hellgrau-graue Färbung annimmt. Gibt man den ergrauteten Tieren die auch für optimales Wachstum ausreichende Menge von 15 γ (+)-Pantothenäsäure je Tag, so wird ihr Fell wieder tiefschwarz.

Das eigenartig gebaute Molekül der Pantothenäsäure wird in den Zellen der Pflanzen und derjenigen Mikroorganismen, die zu ihrer Totalsynthese befähigt sind, sehr wahrscheinlich aus zwei in zahlreichen Eiweißstoffen vorkommenden Aminosäuren, dem Valin und der Asparaginsäure, gebildet⁷⁾. Es ist gelungen, den von der Natur mutmaßlich beschrittenen Weg nachzuwalzen.

Als 1. Schritt ist die oxydative Desaminierung des Valins zur Dimethylbrenztraubensäure anzunehmen, eine Reaktion, wie man sie auch bei zahlreichen anderen Aminosäuren kennt und die man als Dehydrierung zur Iminosäure mit anschließender hydrolytischer Abspaltung von NH_3 auffaßt. Die Dimethylbrenztraubensäure kondensiert dann in einer 2. Reaktion mit 1 Mol Formaldehyd. Diese Kondensation geht, wie wir gefunden haben, sehr leicht schon bei gewöhnlicher Temperatur vonstatten, die entstehende Oxyketosäure spaltet von selbst Wasser ab zu dem schön kristallisierenden Ketolacton. Es folgt nun als 3. Schritt die Reduktion des Ketolactons zum Oxylacton. Diese Hydrierung läßt sich mit Platin und Wasserstoff leicht durchführen. Viel bemerkenswerter ist es, daß sie auch durch gärende Hefezellen spielend gelingt und daß dabei ausschließlich das linksdrehende Oxylacton gebildet wird, von dem sich die natürliche rechtsdrehende Pantothenäsäure ableitet. Die 4. und letzte Stufe ist die Kondensation des (—)-Oxylactons mit β -Alanin, einer Aminosäure, die als Decarboxylierungsprodukt der Asparaginsäure schon oft in der Natur aufgefunden worden ist. Es

Tab. 7.

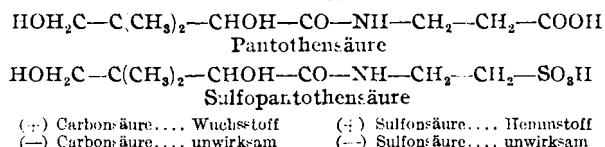


läßt. Die Mengen an Pantothenäsäure, die man mit solchen Präparaten synthetisieren konnte, sind zunächst gering gewesen. Sie lassen sich aber, wie neuerdings festgestellt wurde¹¹⁾, bedeutend erhöhen (Hunderte von Prozenten), wenn man Hcfesaft zusetzt, in dem die von Haus aus vorhandene Pantothenäsäure durch Erhitzen mit verd. Säure zerstört ist. Es gibt also noch einen besonderen Aktivator. Die Bemühungen, diesen aufzuklären, haben bereits ans Ziel geführt. Das Ergebnis ist, daß es sich bei dem Aktivator der biologischen Pantothenäsäuresynthese um einen überraschend einfachen Stoff handelt, nämlich um das Ion NH_4^+ . Der volle Aktivierungseffekt läßt sich in einfacherster Weise mit verschiedenen Ammoniumsalzen erzielen.

14. Sulfopantothensäure.

Wenn nun Taurin an Stelle von β -Alanin mit α -Oxy- β -dimethyl- γ -butyrolacton kondensiert wird, so erhält man die der Pantothenäsäure (Ps) entsprechende Sulfonsäure¹²⁾. Sie soll im folgenden kurz als SPs bezeichnet werden. Wir haben sie mit Hilfe von Chinin in die (+)- und (-)-Säure zerlegt und die optischen Antipoden an Bakterien geprüft. Dabei hat sich ergeben, daß die (+)-SPs eine dem natürlichen Vitamin entgegengesetzte Wirkung entfaltet: Sie unterdrückt das Wachstum der Bakterien. Die (-)-SPs war ohne Einfluß. Wir finden also, daß nur die auch stereochemisch der natürlichen Carbonsäure entsprechende Sulfonsäure die Wirkung des Vitamins aufhebt (Tab. 8). Die Konkurrenz zwischen Vitamin

Tab. 8.



und Antivitamin folgt auch hier dem chemischen Massenwirkungsgesetz. Aus den Kurven der Abb. 4 ergibt sich, daß bei dem verwendeten Stamm von *Sb. plant.* die Affinität zur SPs rd. 380mal geringer ist als die Affinität zur Ps. Auch hier vermag die Sulfonsäure in der Zelle den Platz der natürlichen Carbonsäure zu übernehmen und diese demgemäß bei genügend hoher Konzentration zu verdrängen. Aber sie ist

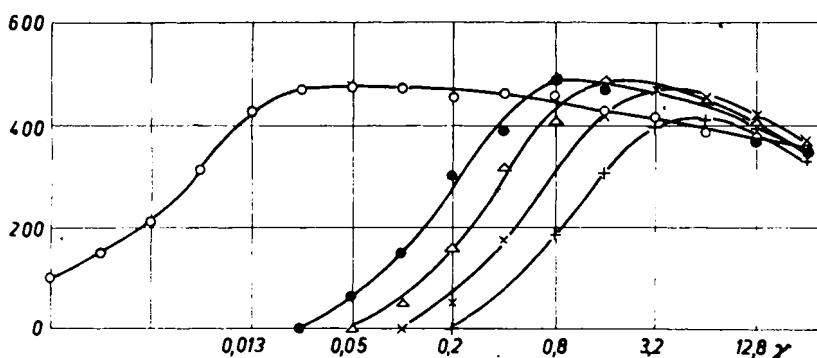


Abb. 4. Aufhebung der Hemmung durch (+)-Panthenensäure.
 ○—○— Ohne Zusatz ●—●— 52 γ Δ—Δ— 104 γ X—X— 208 γ +—+— 46 γ
 (+)-SPs je cm^2 Nährfl. und

nicht imstande, auch die physiologische Funktion des Vitamins zu erfüllen. Deshalb wirkt sie als Hemmstoff. Versetzt man die in ihrem Wachstum unterdrückten Bakterien mit $(-)$ -Ps, so tritt vollkommene Enthemmung, d. h. wieder volles Wachstum ein. Ähnlich wie die Milchsäurebakterien sprechen auch Streptokokken auf SPs an, nicht aber Staphylokokken.

An der wachsenden Ratte hat sich bisher kein Antagonismus zwischen Ps und SPs feststellen lassen. In einer Versuchsreihe mit *K. Schwarz* an je 6 Ratten ergaben sich z. B. im Laufe von 4 Wochen folgende Gewichtszunahmen:

Mit je 10 γ (-+)-Ps pro Tag: 33 g.
mit je 10 γ (-+)-Ps + 20000 γ (+-)SPs pro Tag: 37 g.

Trotz 2000facher Überdosierung war also die Geschwindigkeit des Wachstums nicht gehemmt, sondern im Gegenteil etwas gesteigert. Dieser Effekt machte sich auch in den ohne natürliches Vitamin ausgeführten Kontrollen bemerkbar. Hier betrug die mittlere Gewichtszunahme im Laufe von 4 Wochen ohne Zusatz 0,5 g. mit 20 000 γ (+) SPs pro Tag 10 g. Man

gewinnt den Eindruck, daß — im Gegensatz zum Verhalten der Mikroorganismen — an der Ratte die Sulfinsäure, sofern sie überhaupt in der Lage ist, die natürliche Carbonsäure zu verdrängen, nicht nur den Platz, sondern in freilich sehr bescheidenem Ausmaß auch die physiologische Funktion des Vitamins zu übernehmen vermag.

15. Ausblick für die Chemotherapie.

Es ist zu erhoffen, daß es noch gelingen wird, Mittel auch gegen solche Bakterien ausfindig zu machen, die auf die bisher bekannten Arzneimittel nicht ansprechen und aus theoretischen Gründen vielleicht auch gar nicht oder nur schlecht ansprechen können, weil sie entweder die p-Aminobenzoësäure überhaupt nicht brauchen oder aber selbst zu synthetisieren vermögen. In solchen Fällen eröffnet sich jetzt die Möglichkeit, zielbewußt zunächst festzustellen, welche Vitamine solche Bakterien unbedingt brauchen. Hat man dies ermittelt und auch die Konstitution festgestellt, so kann man daran gehen, durch sinngemäße Abwandlung des Moleküls Stoffe herzustellen, die das Vitamin in der Zelle, nach dem für die Sulfonamide aufgezeigten Schema, verdrängen. Dieser Weg ist mühevoll und lang. Die mit der SPs erzielten Ergebnisse ermutigen aber dazu, ihn noch in weiteren Fällen zu beschreiten, denn die Konkurrenz zwischen Vitamin und Arzneistoff wird aller Voraussicht nach nicht auf die bisher bekannten Fälle beschränkt bleiben. Hier möchte ich die folgenden Worte anführen, die *Paul Ehrlich* im Jahre 1907 geschrieben hat: „Wer Chemotherapie treiben will, der wird sich klar zu machen haben, daß die Auffindung irgendeiner Substanz, die gegen eine gewisse Infektion eine Wirkung ausübt, immer Sache des Zufalls bleiben wird.“ Den entgegen tritt jetzt der Glaube an einen systematischen Weg, den Ärzte und Chemiker gemeinsam bereits freigelegt haben. Es ist ein Weg, der nicht nur für Infektionskrankheiten, die durch Bakterien verursacht werden, beschritten werden wird. Auch Protozoen, Virus-Arten und andere Erreger sind in ihrer Vernehrung von Wuchsstoffen abhängig.

16. Vitamin-Inaktivierung durch Eiweiß.

Die Vitamine der B-Gruppe sind in der Zelle nicht in freier Form, sondern in Bindung an spezifische Träger (Eiweißkörper) als Fermente wirksam. Anstatt nun das Vitamin durch eine chemisch ähnlich gebaute niedermolekulare Verbindung zu verdrängen, ist es theoretisch auch vorstellbar, daß man durch Austausch der natürlichen Fiwicßkomponente gegen eine andere ebenfalls das Ferment außer Funktion setzen und damit den Stoffwechsel zum Erliegen bringen kann. Ein spezifisches Protein, das solches kann, ist bereits bekannt. Es handelt sich dabei um eine Krankheit, die *Paul György* experimentell erzeugt hat, indem er Ratten mit einer Kost ernährte, die als Fiwicß nur das Klar von Hühnereiern enthält. Das Vitamin, mit dem man diese Krankheit heilen kann, ist das von *F. Kögl* als Wuchsstoff für Mikroorganismen erkannte und isolierte Biotin. *R. J. Williams* hat nun gezeigt, daß im Eiklar in ganz geringen Mengen ein spezifischer Eiweißkörper, Avidalbamin genannt, enthalten ist, der das Biotin fest bindet und inaktiviert. Obwohl also die Tiere genügend Biotin in der Nahrung haben, erkranken sie an Biotinmangel, wenn sie mit Eiklar gefüttert werden. Es ist wahrscheinlich, daß diesem Inaktivierungsmechanismus eine besondere physiologische Bedeutung zukommt. Denn das an Biotin reichste Naturprodukt ist der Eidotter, und das umgebende Eiklar ist die reichste Quelle für das entsprechende Antivitamin. Wie sich diese Verhältnisse im Laufe der Bebrütung ändern und auswirken, ist allerdings heute noch nicht bekannt.

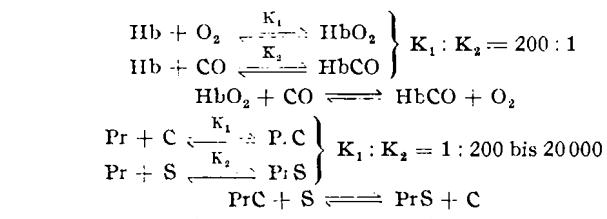
17. Vergleich mit der CO-Vergiftung.

Bei der Chemotherapie bakterieller Infektionskrankheiten ist, wie wir gesehen haben, eine dem chemischen Massenwirkungsgesetz folgende Verdrängungsreaktion zwischen Bakterienvitamin und Arzneimittel im Spiel. Eine diesem Gesetz gehorrende Verdrängungsreaktion ist auf anderem Gebiet dem Arzt seit langem bekannt, nämlich die CO-Vergiftung. Das CO ist imstande, den O₂ aus dem Oxyhämoglobin zu verdrängen. Die Affinität des roten Blutfarbstoffs zum CO ist etwa 200mal größer als zum O₂. Bei der Wirkung der Sulfonamide auf Bakterien liegen die Verhältnisse umgekehrt, d. h. die Affinität zum Gift, das man in die Bakterien hineinbringen will, ist sehr viel kleiner. 200—20000mal kleiner als

¹¹) Th. Wieland u. E. F. Möller, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., im Druck [1942].
¹²) R. Kuhn, Th. Wieland u. E. F. Möller, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1605 [1941].

die zum natürlichen Vitamin. In beiden Fällen sind also die Verhältnisse für den Arzt sehr ungünstig.

Tab. 9.



Was tut nun der Arzt im Falle der CO-Vergiftung? 1. Läßt er O_2 einatmen, um durch möglichst hohe O_2 -Konzentration dem Massenwirkungsgesetz entsprechend das CO aus seiner Bindung an das Hb wieder zu verdrängen, und 2. setzt er noch CO_2 zu, um durch Anregung des Atemzentrums auch die natürlichen Abwehrfunktionen anzuregen. Bei der klinischen Anwendung der Sulfonamide gegen Bakterien steht der Arzt sinngemäß vor denselben Aufgaben: 1. Durch möglichst hohe Gaben an Sulfonamid den Wuchsstoff, ohne den sich die Bakterien nicht vermehren können, zu verdrängen und 2. die Abwehrkräfte des Organismus soweit wie möglich zu erhalten bzw. zu steigern, damit die in ihrem Wachstum unterdrückten, aber nicht abgetöteten Bakterien durch Phagozytose und andere natürliche Mittel der Abwehr endgültig unschädlich gemacht werden können. Beide Schlußfolgerungen sind rein empirisch auf Grund eines ungewöhnlichen Beobachtungsmaterials von G. Domagk sowie von vielen anderen bereits gezogen worden. Obwohl wir von einem restlosen Verständnis noch immer entfernt sind, ist es, wie mir scheint, gut verständlich geworden, warum man in der Klinik mit kleinen verzettelten Gaben der Sulfonamide so wenig erreichen kann und viele Gramine der Sulfonamide pro Tag geben muß (Verhältnis der Dissoziationskonstanten) und warum die Bakterien, sobald sie sich den hohen Konzentrationen des Arzneimittels entziehen können, wieder zu wachsen beginnen (Wuchsstoffnatur der p-Amino-benzoësäure). Eine darüber hinausgehende Folgerung ist es, daß man während der Therapie mit Sulfonamiden auch der Ernährung besondere Aufmerksamkeit schenken sollte. Denn wenn es darauf ankommt, die p-Amino-benzoësäure den Bakterien zu entziehen, so wird es unzweckmäßig sein, gleichzeitig Dinge zu essen, die besonders reich an diesem Vitamin sind.

Für den Arzt habe ich das Gleichtnis der CO-Vergiftung herangezogen, an den Chemiker will ich mich mit einem weiteren Gleichtnis wenden.

18. Kristallographische und physiologische Isomorphie.

Wenn zwei Stoffe chemisch so ähnlich gebaut sind, daß sie sich wechselseitig an einem spezifischen Eiweißkörper oder sonstigen Rezeptor der Zelle vertreten können, dann erhebt sich die Frage, ob nicht auch im Kristallgitter das eine Molekül den Platz des anderen zu übernehmen vermag. In diesem Falle ist mit dem Auftreten von Mischkristallen zu rechnen, was sich z. B. durch Aufnahme der Aufschmelzdiagramme prüfen läßt. Es ist nun keineswegs allgemein, daß kristallographisch isomorphe organische Verbindungen auch physiologisch isomorph sind, d. h. gleichartig wirken, und umgekehrt. In vielen Fällen gehen aber beide Erscheinungen, wie wir gefunden haben, offensichtlich Hand in Hand. Die Erscheinung der partiellen Racemie hat schon H. Lettré zur Deutung der physiologischen Spezifität stereoisomerer organischer Verbindungen herangezogen¹³⁾. Wir haben uns nun die Frage vorgelegt, ob nicht auch Stoffe von entgegengesetzter physiologischer Wirkung, die einander in der Zelle bzw. in Bindung an spezifische Proteine wechselseitig vertreten können, im Kristallzustand mischbar sind. Das einfachste Beispiel im Hinblick auf die Konkurrenz von Vitamin und Antivitamin wäre die thermische Analyse des Systems p-Amino-benzoësäure—Sulfanilsäure gewesen. Diese beiden Stoffe kann man nun nicht unmittelbar vergleichen, weil die Sulfosäure ein Zwitterion ist, das mit $2\text{H}_2\text{O}$ kristallisiert, die p-Amino-benzoësäure dagegen eine echte Carbonsäure. Dies hat wenig zu besagen, da ja im Bakterienversuch die Sulfosäure bestimmt ganz überwiegend als Anion vorliegt. Es wäre also richtiger, Salze der beiden Säuren

zu vergleichen. Die Alkali- und anderen Salze, die wir zu diesem Zweck herangezogen haben, schmelzen aber recht hoch und unter Zersetzung, so daß sie für die Aufnahme von Schmelzdiagrammen nicht benutzt werden konnten. Ausgezeichnete Eigenschaften haben wir dafür bei den Methylestern der N-Acetyl-Verbindungen angetroffen. In Form dieser Derivate sind, wie H. Beinert¹⁴⁾ festgestellt hat, Sulfanilsäure und p-Amino-benzoësäure weitgehend mischbar (Abb. 6). Kombiniert man die biologisch wirksame p-Verbindung mit der unwirksamen o-Verbindung, so läßt sich keine kristallographische Vertretbarkeit nachweisen (Abb. 5). Daß die kristallographische Vertretbarkeit des p-Amino-benzoësäure- und Sulfanilsäure-Derivates nicht beliebig ist, sondern eine Lücke von etwa 30 % aufweist, darf in Anbetracht dessen, daß im Bakterienversuch die wirksamen Konzentrationen beider Stoffe weit auseinanderliegen, nicht verwundern.

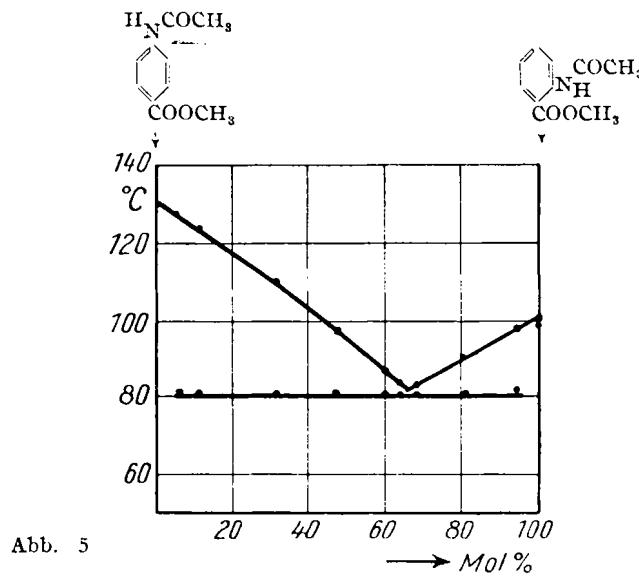


Abb. 5

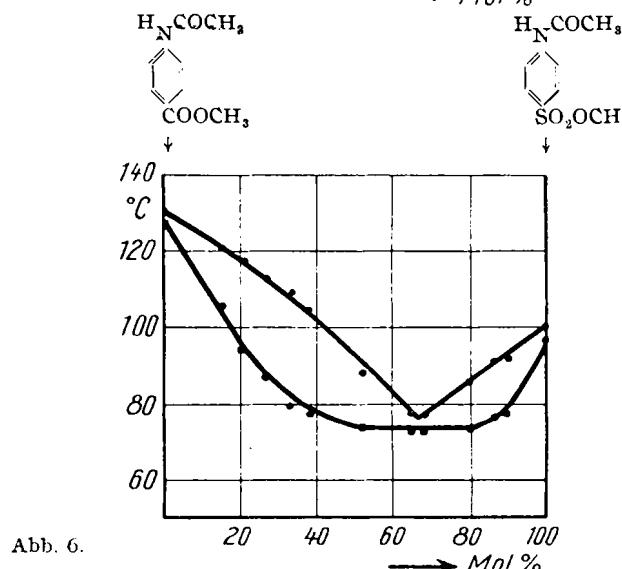


Abb. 5 u. 6. Schmelzdiagramme der Methylester der N-Acetylverbindungen: a) von p- und o-Amino-benzoësäure, b) von Sulfanilsäure und p-Amino-benzoësäure.

Von biologischen Beobachtungen ausgehend ist hier erstmals die kristallographische Vertretbarkeit von Carbonsäure- und Sulfonsäure-Derivaten festgestellt worden. Hinter den Erscheinungen, die uns heute beschäftigt haben, liegt verschleiert und verborgen ein altbekanntes, einfaches Gesetz, das der Isomorphie, das von E. Mitscherlich im Jahre 1821 entdeckt wurde, als er die phosphorsauren und arsonsäuren Salze untersuchte. Ich möchte darauf hinweisen, daß gerade diese Salze sich auch physiologisch vertreten. Bei der alkoholischen Gärung können, wie A. Harden gezeigt hat, arsonsäure Salze die Rolle der phosphorsäuren Salze übernehmen.

Die Vitaminforschung und die Lehre von den Infektionskrankheiten schienen bisher kaum etwas Gemeinsames zu haben. Es war meine Absicht zu zeigen, auf welche Art diese beiden Gebiete einander nahegerückt sind.

Finn. 5. Nov. 1941. 14. 111

¹³⁾ Lettré, „Die Erscheinungen der partiellen Racemie als heuristisches Prinzip der Deutung physiologischer Spezifitätserscheinungen“, diese Ztschr. 50, 581 [1937].

¹⁴⁾ R. Kuhn u. H. Beinert, unveröffentlicht.