

4. Otto Dann und Ernst Friedrich Möller: Zur Spezifität der antagonistischen Wirksamkeit von *p*-Amino-benzoessäureestern gegenüber Sulfanilamid.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen bei der Redaktion der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 1. August 1944.)

Die Entdeckung von D. D. Woods¹⁾, wonach die in Kulturen von hämolytischen Streptokokken und *Bacterium coli* mit Sulfanilamid und Sulfapyridin erzielte Wachstumshemmung durch noch viel geringere, entsprechende Mengen von *p*-Amino-benzoessäure aufgehoben werden kann, hat sich sowohl für alle Sulfonamide mit kernständiger Aminogruppe als auch für alle davon spezifisch gehemmten Mikroorganismen seither ausnahmslos bestätigen lassen²⁾.

Untersucht wurden Streptokokken^{1) 3) 4)}, Staphylokokken^{3) 5) 6)}, Pneumokokken^{3) 7)}, Gonokokken^{8) 9)}, Colibakterien^{1) 7) 6) 4) 10) 11)}, Milchsäurebakterien (*Streptobacterium plantarum*)^{12) 13)}, die Flagellate *Polytomella caeca*¹⁰⁾, *Proteus vulgaris*-Bakterien¹⁰⁾.

Wie die freie *p*-Amino-benzoessäure wirken dabei ihre leicht wasserlöslichen Dialkylamino-alkylester^{1) 8) 6) 4) 12) 13) 9)}, ganz erheblich geringer der sehr wenig wasserlösliche Äthylester^{1) 13)}. Noch viel stärker unterdrückt ist die Wirksamkeit nach Blockierung der freien NH₂-Gruppe in der *p*-Acetylamino-benzoessäure^{1) 13) 9)} und im Pantocain¹³⁾. Ganz unwirksam bleiben sowohl die *o*- und *m*-Amino-benzoessäure^{1) 3) 8)} als auch im Benzolkern substituierte *p*-Amino-benzoessäuren^{8) 9)}.

Das *p,p'*-Diamino-diphenyl-sulfon^{4) 11) 13)} und das *p,p'*-Diamino-diphenylsulfoxid⁴⁾ werden genau so wie die Abkömmlinge der Sulfanilsäure durch *p*-Amino-benzoessäure enthemmt.

In Anlehnung an die *in vitro*-Versuche von D. D. Woods hat F. R. Selbie gezeigt, daß die therapeutische Wirksamkeit von Sulfanilamid bei der mit hämolytischen Streptokokken infizierten Maus durch gleichzeitig verabreichte *p*-Amino-benzoessäure vernichtet werden kann¹⁴⁾. Dieser Befund wurde

¹⁾ Brit. Journ. exp. Pathol. **21**, 74 [1940].

²⁾ Zur Vorstellung über die Wirkungsweise siehe R. Kuhn, Chemie **55**, 1 [1942].

³⁾ M. Landy u. J. Wyeno, C. **1941** II, 772 (Proc. Soc. exp. Biol. Med. **46**, 133 [1941]).

⁴⁾ C. Levaditi u. R. Pérault, Compt. rend. Soc. Biol. **135**, 1043 [1941].

⁵⁾ W. W. Spink u. J. Jermsta, C. **1942** I, 3117 (Proc. Soc. exp. Biol. Med. **47**, 395 [1941]).

⁶⁾ A. K. Keltch, L. A. Baker, M. E. Krahl u. G. H. A. Clowes, C. **1942** I, 3015 (Proc. Soc. exp. Biol. Med. **47**, 533 [1941]).

⁷⁾ E. Strauß, F. C. Lowell u. M. Finland, C. **1941** II, 72 (Journ. clin. Invest. **20**, 189 [1941]).

⁸⁾ J. Kimmig, Klin. Wschr. **20**, 235 [1941].

⁹⁾ J. Kimmig, Klin. Wschr. **22**, 31 [1943].

¹⁰⁾ A. Lwoff, F. Nitti, J. Tréfouré u. V. Hamon, C. **1942** II, 1032 (Ann. Inst. Pasteur, **67**, 9, 94, 173 [1941]).

¹¹⁾ W. B. Wood, Journ. exp. Med. **75**, 369 [1942].

¹²⁾ E. F. Möller u. K. Schwarz, B. **74**, 1612 [1941].

¹³⁾ R. Kuhn, E. F. Möller, G. Wendt u. H. Beinert, B. **75**, 711 [1942].

¹⁴⁾ F. R. Selbie, Brit. Journ. exp. Pathol. **21**, 90 [1940].

auch mit anderen Sulfonamiden bestätigt⁴⁾¹⁵⁾, und für Pneumokokken erweitert¹⁶⁾. Beim Menschen gelingt es nur mit sehr großen, wiederholten, intravenösen Gaben von Novokain, die Heilung der Gonorrhöe mit Sulfonamiden zu vereiteln⁹⁾¹⁷⁾.

Im Gegensatz zu den als Lokalanästhetika viel gebrauchten Estern der *p*-Amino-benzoesäure⁶⁾¹³⁾ fehlt dem Cocain⁶⁾¹³⁾ und anderen örtlich betäubenden Benzoesäureestern⁶⁾ die antagonistische Eigenschaft gegenüber Sulfonamiden vollkommen. Immerhin unterscheiden sich diese Verbindungen grundsätzlich durch das Fehlen der paraständigen Aminogruppe.

Deshalb wurde untersucht, wie sich die antagonistischen Wirkungen der *p*-Amino-benzoesäureester wandeln, wenn darin das Benzolkerngerüst durch andere aromatische Ringe wie Naphthalin, Thiophen und Furan ersetzt wird, während die funktionellen Amino- und Carboxyl-Gruppen auch in ihrer Lage erhalten bleiben. Es ist bekannt, daß solche Verbindungen gemeinsam ausgeprägte, lokalanästhetische Eigenschaften besitzen¹⁸⁾. Die Enthemmung von Sulfanilamid ließ sich bei *Streptobacterium plantarum* in früher beschriebener Weise¹²⁾¹³⁾ prüfen.

Tafel.

Aufhebung der mit 4×10^{-6} g Sulfanilamid / ccm bewirkten Wachstumshemmung in Gegenwart von 2×10^{-9} g *p*-Amino-benzoesäure / ccm. Ableszeit 30 Stdn. Geprüfter Konzentrationsbereich jeweils 1×10^{-6} bis 3×10^{-4} g / ccm.

	Verbindung	Enthemmung
I.	$\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$	ab 3×10^{-5}
II.	$\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$	negativ bis 3×10^{-4}
III.	$\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_{10}\text{H}_7 \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$	„
IV.	$\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_4\text{H}_3\text{S} \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$	„
V.	$\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_4\text{H}_3\text{O} \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$	„
VI.	$\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{HCl}$	ab 4×10^{-6}
VII.	$\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_{10}\text{H}_7 \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{HCl}$	negativ bis 3×10^{-4}
VIII.	$\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_4\text{H}_3\text{S} \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{HCl}$	„

Keine der angeführten Verbindungen kann danach die Rolle der *p*-Amino-benzoesäureester übernehmen. Diese ausgeprägte Spezifität überrascht beson-

¹⁵⁾ C. Levaditi, Compt. rend. Soc. Biol. **135**, 1109 [1941].

¹⁶⁾ M. McCarty, C. **1941** II, 772 (Proc. Soc. exp. Biol. Med. **46**, 133 [1941].

¹⁷⁾ Siehe dazu: H. Löhe u. R. Brett, C. **1943** I, 1186 (Dermatolog. Wschr. **115**, 981 [1942]); H. Stöcker, Klin. Wschr. **22**, 230 [1943].

¹⁸⁾ O. Dann, B. **76**, 419 [1943].

ders für die Thiophenverbindungen IV und VIII, welche sowohl nach Art als auch Stärke in ihrem Vermögen örtlich zu betäuben durchaus dem Anästhesin (I) und Novokain (VI) entsprechen. Auch hemmt keiner der Ester das Wachstum von *Streptobacterium plantarum* in den verwendeten Konzentrationen bis 3×10^{-4} g/ccm stärker als die analogen Ester der *p*-Amino-benzoesäure. Der Grund hierfür könnte einerseits darin liegen, daß die Affinität zu den Haftstellen dieses Wuchsstoffes¹⁹⁾ sehr viel geringer wäre als bei den Sulfonamiden²⁾; andererseits könnte an Unterschiede in der Verseifungsgeschwindigkeit der Ester gedacht werden. Darüber hinaus besitzt die Vorstellung große Wahrscheinlichkeit, daß die *p*-Amino-benzoesäure im Stoffwechsel einer Reaktionsfolge unterliegt, an der die Sulfonamide bis zu einem gewissen Grade teilnehmen können, während die empfindliche 4-Amino-naphthoesäure-(1)²⁰⁾, die wenig beständige 5-Amino-thiophen-carbonsäure-(2)²¹⁾ und die unbeständige 5-Amino-furan-carbonsäure-(2)²²⁾ nebst deren Estern nicht teilnehmen. Die Annahme einer oxydativen Umwandlung erklärt am ehesten die Befunde, daß *p*-Hydroxylamino-benzolsulfonsäureamid *in vitro* bei Streptokokken viel stärker bakteriostatisch wirkt als Sulfanilamid²³⁾, während *p*-Hydroxylamino-benzoesäure ebenso stark enthemmt wie *p*-Amino-benzoesäure¹⁾.

5. Otto Dann und Ernst Friedrich Möller: Bakteriostatisch wirkende Nitro-Verbindungen des Thiophens und Furans.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen bei der Redaktion der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 1. August 1944.)

Ein Vergleich der Wachstumshemmung verschiedener pathogener Bakterien *in vitro* durch *p*-Amino-benzolsulfonsäureamid, *p*-Oxyamino-benzolsulfonsäureamid und *p*-Nitro-benzolsulfonsäureamid hat unter anderem gezeigt, daß die Oxyamino-Verbindung stets als ebenso wirksam angesprochen werden kann, wie die Amino-Verbindung¹⁾. Außerdem grenzen sich hinsichtlich ihrer sehr verschiedenen Empfindlichkeit gegenüber diesen drei Stoffen deutlich mehrere Gruppen von Bakterien voneinander ab. So hemmt z. B. bei Meningokokken, Pneumokokken und Gonokokken die Nitro-Verbindung am schlechtesten, bei den Anaerobiern der Clostridium-Gruppe umgekehrt weitaus am besten. Die überragende Wirkung des *p*-Oxyamino-benzolsulfonsäureamids gegen Streptokokken *in vitro* war schon früher von R. L. Mayer gefunden worden²⁾.

¹⁹⁾ R. Kuhn u. K. Schwarz, B. 74, 1617 [1941].

²⁰⁾ P. Friedländer u. J. Weisberg, B. 28, 1842 [1895].

²¹⁾ W. Steinkopf u. P. J. Müller, A. 448, 205 [1926].

²²⁾ R. Marquis, Ann. Chim. [8] 4, 267 [1905].

²³⁾ R. L. Mayer u. C. Oechslin, Compt. rend. Acad. Sciences 205, 181 [1937]; Compt. rend. Acad. Méd. 117, 727 [1937].

¹⁾ H. Burton, J. W. McLeod, T. S. McLeod, A. Mayr-Harting, Brit. Journ. exp. Pathol. 21, 288 [1940].

²⁾ R. L. Mayer u. Ch. Oechslin, Compt. rend. Acad. Sciences 205, 181 [1937]; Bull. Acad. Méd. 117, 727 [1937].