

4 Der Eindruck von der Unterrichtseinheit

Von der hier genannten Versuchsreihe waren die Schülerinnen und Schüler sehr angetan. Vor allem, weil ausgiebig Gelegenheit bestand sich die Eigenschaften eines Metalls selbst zu erschließen. Nicht alles, was sie beobachteten, war ihnen verständlich. Das tat ihrer ‚Entdeckerfreude‘ aber keinen Abbruch. Eindrucksvoll war, dass auch Schülerinnen und Schüler, die sich sonst wenig für das Fach Chemie interessieren, an diesen Experimenten Gefallen fanden. Das Kennenlernen weiterer Metalle könnte sich an diese Unterrichtseinheit anschließen.

Hinweis

Vgl. auch Themenheft Zink, PdN-ChiS 53 (7), 2004.

Literatur

- [1] M. Tausch, M. von Wachtendonk, Chemie I, C.C. Buchners Verlag, Bamberg 1996.
- [2] R. Arendt, L. Dörner, Technik der Experimentalchemie, Quelle & Meyer, Heidelberg 1972.
- [3] G. Wagner, Chemie in faszinierenden Experimenten, Aulis Verlag Deubner, Köln 1984, S. 42–43.
- [4] F. Aulas u. a., Erstaunliche Experimente, Bechtermünz, Augsburg 1996.
- [5] W. Amann u. a., Elemente Chemie II, Klett Verlag, Stuttgart 1989.

Anschrift des Verfassers:

Werner Hardam, Amsbergstr. 16, Nds. Internatsgymnasium, 38667 Bad Harzburg, E-Mail: Hardam.Wehan@t-online.de

Gerhard J. P. Domagk und die Entdeckung der Sulfonamide

T. M. Braun

1 Chemie im Kontext

Die Entdeckung der Sulfonamide als Antibiotika (z. B. Prontosil) zur erfolgreichen Behandlung von Tuberkulose durch *Gerhard J.P. Domagk* bietet als Thema für den Chemie-Oberstufenunterricht verschiedene Blickwinkel an:

Chemie: Synthese von Prontosil®

Biochemie: Wirkung von Prontosil®

Medizin: Prontosil® als erstes Antibiotikum

Politik: Nobelpreis-Verleihung an G. Domagk

Chemie, Biochemie, Medizin und Politik wirken zusammen und können von den Schülerinnen und Schülern gruppenteilig erarbeitet werden. Die Ergebnisse werden beispielsweise auf Plakaten dargestellt und in einem Galeriegang den anderen Gruppen vorgestellt: Selbstständiges Lernen – Chemie im Kontext.

2 Gerhard Johannes Paul Domagk

Geboren wurde *Gerhard J.P. Domagk* am 30. Oktober 1895 in Lagow (Mark Brandenburg). Nach seiner Schulzeit begann er sich angeregt durch Beobachtungen während seines Einsatzes als Sanitätssoldat im Ersten Weltkrieg für bakterielle Infektionskrankheiten zu interessieren. Viele Soldaten starben zur damaligen Zeit an Wundinfektionen, die durch bestimmte Bakterien, Streptokokken, ausgelöst wurden. Nach dem Medizinstudium in Kiel wurde er 1927 Leiter des Instituts für Pathologie der BAYER AG, wo er seine Forschungen auf dem Gebiet der Antibiotika intensivierte. Mit Erfolg: 1935 brachte BAYER das erste Desinfektionsmittel Zephirol auf den Markt. Zeitgleich beobachteten die Chemiker *Fritz Mietzsch* und *Josef Klarer*, dass

Azofarbstoffe bestimmte Bakterien selektiv anfärben und abtöten. Sie überreichten *Domagk* einen ziegelroten Farbstoff mit der Versuchsnummer D-4145 zur weiteren Untersuchung. Tatsächlich erwies sich der Azofarbstoff als Antibiotikum gegen Streptokokken, zumindest in Experimenten mit Mäusen. Durch einen Nadelstich in den Arm infizierte sich die vierjährige Tochter von *Domagk* mit Streptokokken; die Infektion breitete sich so stark aus (Sepsis), dass eine Armamputation drohte. *Domagk* zögerte in dieser Situation nicht: Er verabreichte seiner Tochter eine größere Dosis D-4145 – und die Infektion heilte ab, der Arm musste nicht amputiert werden. Damit war das erste Antibiotikum gegen Streptokokken-Infektionen gefunden und wurde (mit geringer chemischer Modifikation zur besseren Löslichkeit) von BAYER unter der Bezeichnung Prontosil 1934 auf den Markt gebracht. Als 1936 der Sohn des amerikanischen Präsidenten *Franklin Roosevelt* an einer schweren Atemwegsinfektion erkrankte, war es die intravenöse Behandlung mit Prontosil, die ihm das Leben rettete. Große Schlagzeilen in der *New York Times* machten den Wirkstoff nun auch in den USA bekannt. Für seine Entdeckungen erhielt *Domagk* 1939 den Nobelpreis für Medizin, den er zunächst nicht entgegennehmen konnte. *Hitler* hatte die Annahme des Nobelpreises nach der Verleihung des Friedensnobelpreises 1935 an *Karl von Ossietzki* untersagt. Auf Anfrage des Nobelpreiskomitees teilte das Außenministerium von *Ribbentrop* über die deutsche Botschaft in Stockholm mit: „Wir wären Ihnen dankbar wenn Sie das Nobelpreiskomitee darüber informieren würden, dass die Verleihung der Auszeichnung an einen Deutschen nicht willkommen ist“. Dennoch beabsichtigte *Domagk* eine Rede vor dem Nobelpreis-Komitee in Stockholm zu halten; um dies zu verhindern wurde er von der Gestapo am 17. November 1939 für einige Tage verhaftet und in einem Wuppertaler Gefängnis verhört. Nach seiner Freilassung erholte sich

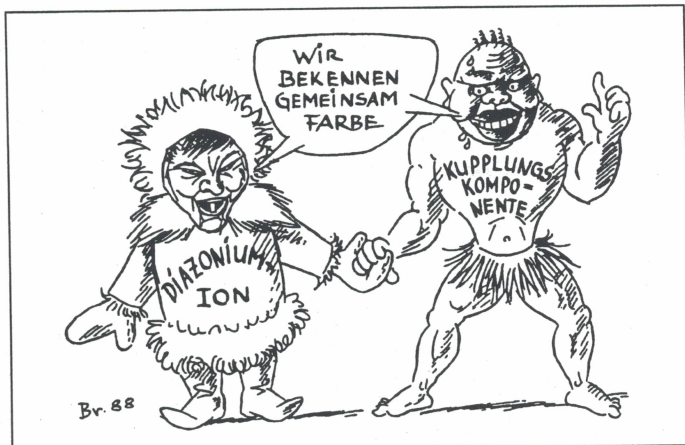


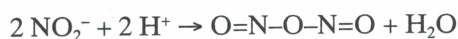
Abb. 1

Domagk nur langsam von den psychischen und psychosomatischen Folgen des Verhörs. Acht Jahre später, am 10. Dezember 1947 schließlich, konnte er den Nobelpreis aus den Händen des schwedischen Königs entgegennehmen. Privat interessierte sich *Domagk* für Kunst, namhafte Künstler der damaligen Zeit wie *Emil Nolde*, *Christian Rohlf*s und *Otto Dix* gehörten zu seinem Bekanntenkreis. *Domagk* starb am 24. April 1964.

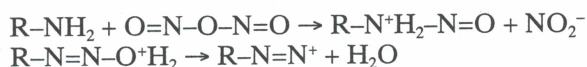
3 Synthese von Prontosil

Die Synthese von Prontosil entspricht formal der klassischen Azofarbstoff-Synthese: Sulfanilamid (Diazotierungskomponente) wird unter Kühlung diazotiert und reagiert anschließend in einer elektrophilen Substitutionsreaktion S_E mit *m*-Phenylendiamin (Kupplungskomponente) zum Azofarbstoff (Prontosil).

Zur Diazotierung bringt man Sulfanilamid unter Kühlung mit Natriumnitrit NaNO_2 und einer Protonensure (z. B. HCl) zur Reaktion. Bei nicht zu hoher Acidität der Protonensure bildet sich zunächst folgendes Zwischenprodukt:



Das Zwischenprodukt addiert an die Aminogruppe des Sulfanilamids und spaltet nach einer Protonenumlagerung Wasser ab:

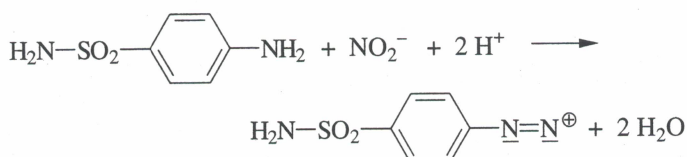


Das entstandene Diazoniumion ist durch die potentielle Abspaltung von Stickstoff N_2 instabil und muss daher gekühlt werden:

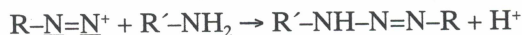


Die bei dem Zerfall gebildeten Carbokationen R^+ sind sehr reaktiv.

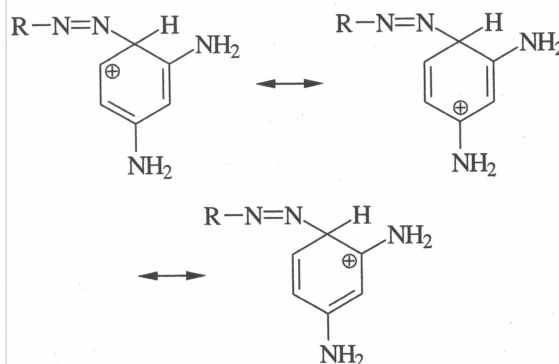
Die Bilanzgleichung der Diazotierung von Sulfanilamid:



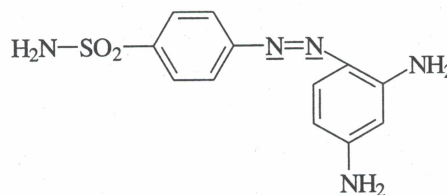
Die nun folgende Kupplungsreaktion mit *m*-Phenylendiamin, die elektrophile Substitution S_E , wird hier vereinfacht betrachtet, da das Diazoniumion nicht nur mit dem Benzen-Ring sondern auch mit der Aminogruppe potenziell reagieren kann:



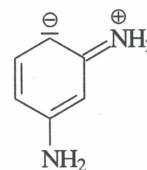
Zur Bildung des Azofarbstoffes und damit des Wirkstoffes Prontosil reagiert das Diazoniumion des Sulfanilamids in einem ersten Reaktionsschritt mit dem C-Atom in *p*-Position des *m*-Phenylendiamins, wobei sich der sog. Sigma-Komplex (δ -Komplex) bildet (R: Sulfanilamid-Molekülrest):



Der Sigma-Komplex beschreibt die mesomeren Grenzstrukturen der Verteilung der positiven Ladung im Benzen-Ring. In einem zweiten Reaktionsschritt wird jetzt ein Proton abstrahiert, das Endprodukt – das Prontosil-Molekül – entsteht:



Die Kupplungsposition des elektrophilen Diazoniumions wird durch den +M-Effekt der Aminogruppen am *m*-Phenylendiamin bedingt (dirigierende Wirkung):



Die chemische Synthese von Prontosil war möglich, da 1909 *Paul Gelmo* in Wien im Zuge seiner Promotionsarbeit die Erstsynthese von Sulfanilamid gelang. Die Kupplungskomponente *m*-Phenylendiamin kann durch Nitrierung (S_E) von Benzen zu 1,3-Dinitrobenzen und anschließender Reduktion der Nitrogruppen hergestellt werden.

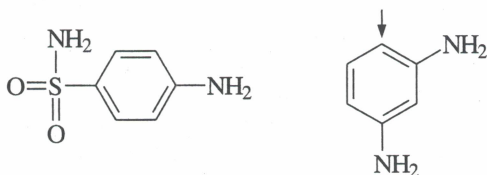
4 Wie wirkt Prontosil?

Bereits kurze Zeit nach der Entdeckung des Prontosils als Antibiotikum stellten *Jacques* und *Therese Trefouel* am Insti-

Arbeitsblatt 1: Azofarbstoff und Bakterien

Dem deutschen Chemiker *Gerhard J. P. Domagk* (1895–1964) war bekannt, dass Azofarbstoffe bestimmte Bakterien anfärben, als er begann zu untersuchen, ob Azofarbstoffe zugleich auch antibakterielle Wirkung zeigen. Im Herbst 1932 erhielt er von den Chemikern *Fritz Mietzsch* und *Josef Klarer* einen Azofarbstoff mit der Versuchsnummer D 4145 – und seine Untersuchungen hatten Erfolg: Die Injektion des Farbstoffes in Mäuse die mit Streptokokken infiziert waren und an Lungenentzündung erkrankt waren, führte zu einer Heilung der Tiere. Den ersten Versuch an Menschen führte *Domagk* an seiner eigenen vierjährigen Tochter durch, die sich durch einen Nadelstich eine Streptokokken-Infektion im Arm zugezogen hatte; eine Blutvergiftung und damit eine Amputation des Armes drohte. Durch die Injektion von D 4145 konnte er den Arm seiner Tochter retten! Im Sommer 1934 veränderte *Domagk* die chemische Struktur von D 4145 so, dass er einen besser löslichen Azofarbstoff zur Injektion erhielt: 2,4-Diaminoazobenzen-4'-sulfonamid. Unter dem Namen *Prontosil*“ wurde dieser Azofarbstoff als Antibiotikum auf den Markt gebracht (Tabletten und Ampullen) und revolutionierte so die Behandlung von bis dahin lebensgefährlichen Streptokokken-Infektionen wie Gonorrhoe, Lungenentzündung, Ruhr und Kindbettfieber.

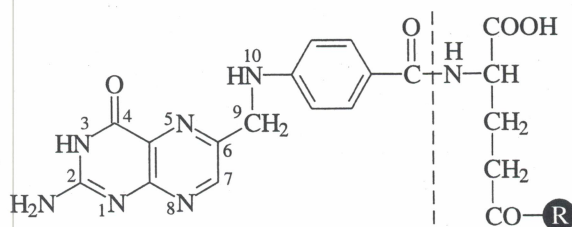
Der Azofarbstoff lies sich leicht durch Diazotierung von Sulfanilamid und Kupplung (Kupplungsposition: Pfeil) mit *m*-Phenyldiamin im Labor synthetisieren.



Für seine bahnbrechende Entdeckung erhielt *Domagk* 1939 den Nobelpreis für Medizin. Unter dem Druck der politischen Verhältnisse konnte er den Preis zunächst nicht annehmen. Erst im Dezember 1947 wurde ihm der Preis ausgehändigt – der mit dem Preis verbundene Geldbetrag war allerdings verjährt.

Antibakterielle Wirkung von Prontosil

Nach der Aufnahme des Azofarbstoffes in die Bakterien-Zelle wird das Farbstoffmolekül gespalten, wobei Sulfanilamid entsteht. Sulfanilamid hemmt die Zellteilung der Bakterien und damit deren Wachstum und Verbreitung im Körper und ist der eigentlich antibakterielle Wirkstoff. Wie wirkt Sulfanilamid? Zur biochemischen Synthese der Erbsubstanz DNA benötigen die Bakterienzellen Folsäure (engl.: folic acid):



Folsäure besteht aus drei Molekülteilen: Dem Pteridin-Ring, der 4-Aminobenzoesäure und der Glutaminsäure. Auch die Folsäure muss die Bakterienzelle selbst synthetisieren. Dabei reagiert Sulfanilamid mit einem an dieser Biosynthese beteiligten Biokatalysator (Enzym) an dessen aktivem Zentrum und führt so zu einem Abbruch der Folsäure-Synthese. Das Enzym katalysiert den Einbau von 4-Aminobenzoesäure in das Folsäure-Molekül. Für die Zellen des menschlichen Körpers besteht keine Gefahr, da die Folsäure nicht selbst synthetisiert werden kann und durch die Nahrung (Vitamin B-Komplex) aufgenommen werden muss.

Chemische Derivate des Sulfanilamids sind heute noch unter der Bezeichnung *Sulfonamide* (engl.: sulfa drugs) als Antibiotika auf dem Markt.

Aufgaben:

1. Erstelle die Strukturformel von Prontosil und erläutere so detailliert wie möglich die chemische Synthese des Farbstoffes!
2. Begründe die Kupplungsposition an der Kupplungskomponente!
3. Warum tötet Prontosil Bakterien nicht – verhindert aber deren Vermehrung?
4. Erstelle eine Begründete Vermutung, wie Prontosil die Vermehrung der Bakterien unterbindet!
5. Recherche zur Historie: Warum konnte *G. Domagk* den Nobelpreis 1939 nicht entgegennehmen?

tut Pasteur in Paris fest, dass nicht der Azofarbstoff selbst sondern das Sulfanilamid (Sulfonamid) der eigentliche Wirkstoff ist. Das Molekül hemmt kompetitiv das aktive Zentrum eines Enzyms in der Bakterienzelle, das für die Biosynthese von Folsäure benötigt wird: Anstelle von p-Aminobenzoesäure wird Sulfanilamid in das Molekül eingebaut. Damit verliert die Folsäure ihre biologische Funktion. Aus Folsäure wird Tetrahydrofolsäure THF gebildet, ein Cofaktor für Enzyme, die kleine Molekülteile mit einem C-Atom (C_1 -Fragmente) übertragen, beispielsweise bei der Biosynthese der Purin-Basen in der Bakterienzelle. Ist diese Biosynthese der Purin-Basen gestört, kann das Bakterium die Nukleotid-Triphosphate ATP und GTP nicht mehr bilden – ein Aufbau neuer DNA (Erbsubstanz) ist nicht mehr möglich. Damit verliert das Bakterium die Fähigkeit, sich zu teilen und damit zu vermehren. Menschliche Zellen sind von der Sulfonamid-Wirkung nicht betroffen, da THF hier nicht synthetisiert werden kann – es muss durch die Nahrung aufgenommen werden.

5 Methodisch-didaktische Überlegungen

Der Artikel zeigt die Facetten der Thematik: Lebensschicksal, Politik, Farbstoffchemie, Biochemie und Medizin. Es ist reizvoll und gewinnbringend, diese unterschiedlichen Aspekte in einem Unterrichtsgang in einem Chemie-Oberstufenkurs

etwa im Zusammenhang der Farbstoffchemie zusammenzuführen. Neben der eingangs erwähnten methodischen Vorgehensweise im Rahmen des selbstständigen Lernens können aber auch Teilaspekte im Unterricht behandelt werden oder in einer Klausur eingesetzt werden. Dabei kann das Arbeitsblatt als Hinführung zur Thematik als auch zur konkreten Erarbeitung genutzt werden. Voraussetzungen für eine Erarbeitung im Chemieunterricht sind Kenntnisse zur elektrophilen Substitution, zur Azofarbstoffsynthese und zur Enzymatik. Die Rolle der Folsäure kann in Biochemie-Lehrbüchern recherchiert werden, für Informationen zu den politischen Hintergründen und den Auswirkungen von Prontosil auf die Medizin kann das Internet genutzt werden. Eine exzellente Darstellung für Schülerinnen und Schüler der Zusammenhänge von Lebenslauf, Forschung und Politik bietet der im Literaturverzeichnis aufgeführte Artikel von *André Bryskier*.

Literatur

- [1] *Bryskier, A.*, Gerhard Johannes Paul Domagk, *Chemotherapie Journal*, 12, Heft 4, 2003
 [2] *Sykes, P.*, Reaktionsmechanismen der organischen Chemie, Verlag VCH Weinheim, 1988
 [3] *Karlson, et. al.*, Kurzes Lehrbuch der Biochemie, Verlag Thieme 1994
 Cartoon: Gezeichnet von *Hans Braun*

Anschrift des Verfassers:

Thomas Michael Braun – Studiendirektor am Gymnasium am Markt in 32257 Bünde, E-Mail: tmbraun@t-online.de

Aufgabe pur: Ascorbinsäure (Vitamin C)

G. Kuhn

Die folgenden Aufgaben beschäftigen sich ausschließlich mit der Ascorbinsäure. Hierbei werden aber Aspekte aus verschiedenen Themenbereichen (Reaktionsmechanismen von Kohlenstoffverbindungen, Kohlenhydrate, Gleichgewichtsreaktionen, Redoxreaktionen, Farbstoffe, Quantitative Analysen) betrachtet.

Menschen, Affen, Meerschweinchen und fliegende Säuger können die Ascorbinsäure nicht herstellen, sie muss daher ständig über die Nahrung zugeführt werden. Die Tagesdosis liegt erheblich über denen anderer Vitamine. Daher ist ihr Gehalt im Körper auch relativ hoch. Im Blut beträgt er ca. 1 mg/100 mL (das sind rund 50 $\mu\text{mol/L}$), in anderen Organen (z. B. Nebenniere, Augenlinse) ist der Gehalt um ein Vielfaches höher.

Redoxreaktionen der Ascorbinsäure

Ascorbinsäure ist leicht oxidierbar, ist also ein für biologische Verhältnisse starkes Reduktionsmittel. Keine Sub-

stanz, die ein ähnliches hohes Reduktionsvermögen besitzt, kommt in Lebensmitteln in so hoher Konzentration vor wie die Ascorbinsäure.

Diese Eigenschaft der Ascorbinsäure kann man mit Hilfe eines Redoxindikators demonstrieren. Hierzu dient DCPIP (Dichlorphenolindophenol, vergl. Abb. 1), das in wässriger Lösung tiefblau ist. Bei der Reaktion von DCPIP mit Ascorbinsäure entsteht ein farbloses Reaktionsprodukt. Bei der Ascorbinsäure werden die Kohlenstoffatome 2 und 3 oxidiert. Ascorbinsäure und DCPIP reagieren dabei im molaren Verhältnis von 1 : 1. Es entsteht **kein** weiterer Stoff, es ist **kein** weiterer Stoff dazu notwendig.

Abb. 1: Dichlorphenolindophenol (DCPIP)

