

# Zur Entwicklung der Pharmakotherapie in Deutschland

Heinrich Hörlein zum 70. Geburtstag

Am 5. Juni 1952 feierte Herr Prof. Dr. phil. Dr. med. h. c. *Heinrich Hörlein* seinen 70. Geburtstag. In den Zeitabschnitt vom Beginn seiner Arbeiten auf dem pharmazeutischen Gebiete vor fast 50 Jahren bis zu diesem Festtage fällt die Entwicklung der modernen pharmazeutischen Chemie, die er durch eigene wissenschaftliche Schöpfungen und durch die großzügige Organisation vereinigter chemisch-medizinischer Forschungsarbeit aufs nachdrücklichste mit beeinflussen konnte. Eine glückliche Konstitution, die Mitgift seiner rheinhessischen Heimat, und ein durch die Prüfungen der Nachkriegszeit ungebrochener Geist lassen ihn heute noch den Fluß der Erfindungen und ihre Übertragung ins Technische regsamst verfolgen.

Wenn wir uns ein Bild von der Situation dieses Fachgebietes vor 50 Jahren zu machen versuchen, so müssen wir feststellen, daß man sich damals vorzugsweise der von der Natur dargebotenen Heilmittel, insbesondere der Alkaloide bediente, von denen die beiden wichtigsten, das Morphin und das Chinin, noch nicht einmal in ihrer chemischen Konstitution klar erkannt waren, und die man durch verhältnismäßig einfache chemische Reaktionen, wie z. B. Acetylierung und Phosgenierung, zu veredeln bestrebt war. Nebenher hatte die Ära der synthetischen Heilmittel mit der Anwendung der acylierten aromatischen Amine, wie Antifebrin und Phenacetin, als Fiebermittel begonnen und auch die Wirkung der Salicylsäure und des Aspirins war bekannt. *Knorr* hatte im Antipyrin das erste Heilmittel der Pyrazolon-Reihe synthetisiert. Durch die Untersuchung zahlreicher, meist gebromter Acylamide und Acylharnstoffe war eine Reihe wirksamer Sedativa und milder Schlafmittel aufgefunden worden, denen in den ringgeschlossenen Harnstoffen der Malonsäuren, in den Barbitursäuren, insbes. im Veronal die klassischen starken Schlafmittel folgten. Die Chemotherapie und die ihr eigene besondere Anschauungsrichtung stand im Beginn ihrer Aktualität und wurde durch die Persönlichkeit *Paul Ehrlichs* weithin sichtbar vertreten.

In diese Atmosphäre trat der junge *Hörlein*, als er nach seiner Schulzeit in Alzey und Darmstadt Ostern 1900 im Alter von noch nicht 18 Jahren zur Technischen Hochschule in Darmstadt kam und nach 4 Semestern das Verbandsexamen ablegte. Angezogen durch die Antipyrin-Synthese von *Knorr* siedelte er nach Jena über und promovierte dort im Dezember 1903 in Chemie, Physik und Nationalökonomie mit einer Arbeit: Beiträge zur Kenntnis der Tautomerieerscheinungen bei Verbindungen vom Typ des Acetessigesters, für die er die Note *summa cum laude* erhielt. Es folgte dann eine fünfjährige Assistentenzeit bei seinem verehrten Lehrer *Knorr*. Die Aufgabenstellung dieser Jahre war die Arbeit an der Konstitutionsermittlung

des Morphins, die zur Klärung zahlreicher Einzelfragen führte und in über 20 wissenschaftlichen Publikationen von *Knorr* und *Hörlein* niedergelegt ist. Auf der Fülle dieses Materials aufbauend, haben dann *Robinson* und *Schöpf* den Schlußstein setzen können. Eine technisch verwertbare Frucht dieser Schaffensperiode ist die später in Elberfeld aufgefundene Synthese des Codeins aus dem Morphin mit Hilfe von quaternären, methylhaltigen Ammoniumbasen, die die Schwierigkeiten der nebenher laufenden Alkylierung am tertiären Stickstoff des Morphins vermeidet und auch heute nach so langer Zeit noch nicht technisch überholt ist.

Auch die chemische Konstitution des Chinins hat *Hörlein* stark beschäftigt. Hier hat er zwar nicht experimentell eingegriffen, aber seinem Jenaer Kollegen *Rabe* eine sehr bedeutsame Anregung vermittelt. Seine aus dem Oxycodeinon-Abbau geschöpfte Vermutung, daß das den Chinolin-Ring und den Chinuclidin-Ring verknüpfende Kohlenstoffatom eine sekundäre Hydroxyl-Gruppe trägt, konnte durch *Rabe* experimentell bestätigt werden.

*Hörleins* nach der technischen Auswertung wissenschaftlicher Ergebnisse gerichteter Sinn führte dazu, daß er die mehrfach angebotene Habilitation in Jena ablehnte und nach einem, seinem Betätigungsdrang entsprechenden industriellen Wirkungsfeld suchte.

Schon spielte er mit dem Gedanken, nach USA zu gehen, aber schließlich war es die starke Persönlichkeit *Carl Duisbergs*, die ihn an Deutschland fesselte und ihn 1909 für die Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. verpflichtete. Hier ging er zunächst bei *Dressel* und *Kothe*, den späteren Miterfindern des Germanin, in die Schule und stellte bald nach eigenem Vorschlag eine Reihe von Azofarbstoffen her, bei denen als Diazotierungskomponenten o- und m-Aminobenzol-sulfonanilide verwendet wurden. Diese Farbstoffe zeichneten sich vielfach durch bemerkenswerte Licht- und Walk-Echtheit aus und besaßen ein gutes Egalisierungsvermögen. Vier Vertreter dieser Reihe sind als Supramin-farben in den Handel gekommen. Die Zeit war damals noch nicht reif für chemotherapeutische Untersuchungen. Letzten Endes hat aber die Kenntnis dieser Stoffe eine jüngere Generation angeregt, sulfonamid-haltige Azoverbindungen für chemotherapeutische Zwecke herzustellen, und hat beim Übergang in die Reihe des unsubstituierten p-Aminobenzolsulfonamids zu den Sulfonamid-Heilmitteln geführt.

Bald wendete sich *Hörlein* speziellen pharmazeutischen Fragestellungen zu, wie der technischen Gewinnung von p-Oxyphenyläthylamin und  $\beta$ -Imidazolyl-äthylamin, und der Ausweitung des von *Fischer* und *Merling* erschlossenen Barbitursäure-Gebietes. Durch die Synthese des Luminal gelang ihm eine wesentliche Verstärkung der Schlafwirkung und zugleich eine bedeutende Erweiterung des



*Hörlein*

Indikationsgebietes, da die im Luminal ruhende spasmolytische Wirkung seine Anwendung bei der Epilepsie erlaubte. Durch die Mitarbeiter *Hörleins* konnte in späteren Jahren die Palette der Barbitursäuren noch einmal durch das Phanodorm, Prominal und Evipan erweitert werden, von denen das letztere durch seine Anwendbarkeit als intravenöses Kurznarkotikum wieder einen neuen Anfangspunkt einer Entwicklung darstellt.

Inzwischen war die Persönlichkeit *Hörleins* weit über die eines wissenschaftlichen Chemikers hinausgewachsen. Seine Befähigung zur Leitung der ihm in ständig wachsender Zahl anvertrauten Mitarbeiter führte bereits 1911 zu seiner Ernennung zum Abteilungsvorstand, 1914 zum Prokuristen, 1919 zum stellvertretenden Direktor und 1924 zum stellvertretenden Vorstandsmitglied der Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co., und schließlich nach vollzogenem Übergang in die I.G. Farbenindustrie 1931 zum ordentlichen Mitglied des Vorstandes und 1933 zum Mitglied des Zentralausschusses dieser Firma. Hierdurch wurde *Hörlein* die Möglichkeit gegeben, sein glänzendes Organisations-talent vornehmlich zum Aufbau einer modernen pharmazeutischen Forschung einzusetzen. Die Schaffung einer Organisation, in der Chemiker und Mediziner in täglicher persönlicher Fühlungnahme gemeinsam und gleichberechtigt an der Lösung pharmazeutischer Probleme arbeiten sollten, konnte in einer glücklichen Zeit in Elberfeld verwirklicht werden. Seine persönliche Berührung und Freundschaft mit den führenden Hochschulchemikern, unter ihnen *Hans Fischer*, *H. Wieland* und *A. Windaus*, und ebenso mit den bedeutendsten Medizineren brachte ihn in die Lage, sich aus dem wissenschaftlichen Nachwuchs geeignete chemische und medizinische Kräfte zur Mitarbeit auszuwählen. Seine angeborene Neigung zum Syntheti-

schen, konstitutionell Erfaßbaren ließ ihn die synthetisch erhältlichen Stoffe gegenüber den aus physiologischem Material Gewonnenen bevorzugen. Durch Errichtung von Arbeitsstätten im Sinne *Ehrlichs* und durch Berufung von Mitarbeitern aus dem Arbeitskreis *Ehrlichs* schuf er die Vorbedingungen für eine Verbreiterung der chemotherapeutischen Forschung, die zu der Auffindung der synthetischen Malaria-mittel und der Heilwirkung der Sulfonamide in den Elberfelder Forschungsstätten geführt hat.

Sein Interesse blieb aber nicht auf das pharmazeutische Fachgebiet beschränkt, sondern umfaßte das gesamte Gebäude der Chemie und Medizin. Durch seine jahrzehntelange ehrenamtliche Mitarbeit an führender Stelle der *Deutschen Chemischen Gesellschaft*, der *Adolf v. Baeyer-Gesellschaft*, der *Justus v. Liebig-Gesellschaft*, der *Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft* und der *Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte* hat er sich für die chemische und medizinische Forschung im allgemeinen, für die Förderung der deutschen Hochschulen, für die Pflege des Nachwuchses und für die wissenschaftliche Literatur im besonderen außerordentliche Verdienste erworben. Sein Wirken in dieser Richtung geht auch heute nach seinem Übertritt in den Ruhestand unermüdlich weiter und hat wesentlich zur Fortführung der großen chemischen Standardwerke und zum Wiederaufleben der *Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte* beigetragen.

Seine zahlreichen Freunde und Mitarbeiter von Hochschulen und Industrie vereinigen sich zu seinem 70. Geburtstag in dem Wunsch, daß es ihm noch lange Jahre vergönnt sein möge, mit dem gleichen leidenschaftlichen Interesse an der Weiterentwicklung chemischer und medizinischer Forschung Anteil zu nehmen wie bis zum heutigen Tage.

F. Mietzsch

## Über den Feinbau einiger Proteine

Von Privatdozent Dr.-Ing. H. ZAHN\*)

Chemisches Institut der Universität Heidelberg

Ein Bericht über neue Ergebnisse und Fragestellungen der molekularen Morphologie der Proteine. Nach Charakterisierung einiger Begriffe wie globuläre und fibrilläre Proteine,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Proteine, werden Theorien behandelt, welche die Bildung von Faserproteinen beschreiben. Im speziellen Teil wird an ausgewählten Beispielen der heutige Stand unserer Kenntnisse über den molekularen Feinbau der Proteine umrissen: Hämoglobin und Myoglobin sind die röntgenographisch am weitesten aufgeklärten kristallisierten Proteine. Die Muskelproteine Tropomyosin und Actin sowie Insulin werden als Beispiele für Eiweißkörper genannt, welche je nach den Reaktionsbedingungen als globuläre Molekeln oder als Fibrillen auftreten. Unter den zum Schluß angeführten typischen Faserproteinen verdient das Keratin wegen der Faltungsform seiner Peptidketten in der  $\alpha$ -Keratin-Modifikation, die später als eine universale Konstellation der Polypeptidketten erkannt wurde, besonderes Interesse. Die Fibrillen der Kollagenfaser zeigen im Elektronenmikroskop eine sehr deutliche Querstreifung, über deren Ursache neueste Forschungsarbeiten Aufschluß geben.

### 1. Einführung

Wenn man versucht, wichtige Ergebnisse der modernen Proteinforschung zu nennen, wird man zunächst an die ersten Reindarstellungen definierter Proteine in kristalliner Form denken. So erhielt *Sumner*<sup>1)</sup> 1926 in der Urease das erste kristallisierte Enzym. 1935 gelang *Stanley*<sup>2)</sup> beim Tabakmosaikvirus erstmalig die Kristallisation eines Viruskörpers. *Northrop*<sup>3)</sup> hat das Diphtherieantitoxin als ersten Antikörper 1941 kristallin erhalten.

\*) Erweiterte Fassung eines Vortrages anläßlich der Hauptversammlung der GDCh Frankfurt/M., 10. 7. 1950.

1) J. biol. Chemistry 69, 436 [1926].

2) Science [New York] 81, 644 [1935].

3) J. Gen. Physiol. 25, 465 [1941].

Während die Aminosäure-Analysen früher unvollständig und nicht zuverlässig waren, führte *Brand*<sup>4)</sup> bei kristallisiertem Pepsin eine komplette Bausteinanalyse durch. Diese erlaubte die Aufstellung einer Summenformel der Aminosäure-Reste (vgl. Tabelle 1).

Auch bei Lactoglobulin konnten *Brand* und Mitarbeiter<sup>5)</sup> 99,62 % der Aminosäuren erfassen und eine Bausteinsummenformel aufstellen (vgl. Tabelle 2).

Der nächste Schritt ist die Bestimmung der Reihenfolge der Aminosäure-Reste in der Polypeptidkette. *Sanger* und

4) E. Brand u. J. T. Edsall, Ann. Rev. Biochem. 1947, 224.

5) E. Brand, L. J. Sidel, W. H. Goldwater, B. Kassell u. F. J. Ryan, J. Amer. Chem. Soc. 67, 1524 [1945].