

## Heilmittel im Fortgang der Wissenschaft

Von Dr. sc. techn., Dr. med. h. c., Dr. rer. nat. h. c. K. MIESCHER<sup>1)</sup> Basel, Ciba A.-G.

Die moderne Entwicklung des Heilmittelgebietes ist das Ergebnis eines relativ hohen Standes chemischer und medizinischer Kenntnisse. Sie begann mit der Isolierung der Alkaloide und führte bis zur freien Erzeugung pharmazeutischer Präparate. Verfeinerte physikalisch-chemische Hilfsmethoden bildeten die Voraussetzung für die rasche Aufklärung neuer Gruppen natürlicher Heilstoffe, wie der Hormone, Vitamine und neuerdings der Antibiotica. Zweifellos dürfte die im Gange befindliche Abklärung des biochemischen Auf- und Abbaus eine ganz neue Epoche eröffnen; auch ist eine Vertiefung der zur Zeit noch recht dürftigen Kenntnis des Zusammenhanges zwischen Konstitution und Wirkung zu erwarten. Werden unsere Erfahrungen zumeist an Tieren oder tierischen Organen gewonnen, so gilt es, in Zukunft den Einfluß der Arzneimittel in vermehrtem Maß auf den Menschen in seiner Ganzheit zu erkennen.

Der Gebrauch von Heilmitteln ist beinahe so alt wie die Menschheit selber. Eine Herstellung von Arzneistoffen jedoch, die sich auf eine exakte und vor allem systematische Erforschung der Wirkungen begründet, setzte erst sehr spät ein, war doch die vorgängige Erschließung weiterer Wissensgebiete, wie der Chemie, der Physik und der Medizin erforderlich. Die Geschichte der Naturwissenschaften und der Medizin ist aber eingebettet in die allgemeine Entwicklung des abendländischen Geistes. So ist es nicht verwunderlich, daß Erfolge auf dem Gebiet der Heilmittelherzeugung erst erzielt werden konnten, als die bekannten Stadien der Wissenschaftsgeschichte durchlaufen waren: Bemühungen um das denkende Durchdringen der Natur bei den Griechen, erste Ansätze zu einer Heilmittelchemie bei *Paracelsus*, die entscheidende Wendung zur methodischen, mathematisch begründeten Naturwissenschaft in der Renaissance, Beginn der neuzeitlichen Chemie um 1790 mit *Lavoisier*. Lag die Wiege der Chemie im 18. und bis ins 19. Jahrhundert hinein noch in der Apotheke, so taten sich nun erst selbständige chemische Laboratorien auf, gefördert durch *Liebig's* bahnbrechendes Wirken.

Endlich hatte die Chemie jenen Stand erlangt, ohne den eine bedeutende Entwicklung auf dem Gebiete der Heilmittel nicht zu denken war. Trotzdem reiften die Früchte im letzten Jahrhundert nur langsam heran.

Bis tief in die 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts handelte es sich bloß um die Isolierung der reinen Wirkstoffe aus bekannten Drogen. Erst viel später folgte die Ermittlung ihrer molekularen Zusammensetzung, die Aufklärung ihrer chemischen Konstitution und ihre Synthese aus einfachen Bausteinen. Schließlich gelang auch die freie Erzeugung von Heilmitteln, teils unter Anlehnung an natürliche Vorbilder, teils als Produkt unabhängigen Erfindungsgeistes. Einige jeweils in Tabellen zusammengefaßte Entwicklungsreihen mögen mit dazu dienen, vom Gang der Forschung auf dem Heilmittelgebiet einen leben-

digen Eindruck zu gewinnen, ergeben sich doch hierbei manche interessante Zusammenhänge.

### 1. Die Alkaloide

Es ist nur natürlich, daß die ersten Erfolge auf dem Gebiete der Alkaloide erzielt wurden, handelt es sich doch um Stickstoff-haltige Basen, die den pflanzlichen Drogen durch verdünnte Säuren leicht entzogen werden konnten. Die Schwierigkeit liegt hier darin, daß meist die Abtrennung von nahe verwandten Begleitstoffen erforderlich ist.

In Tabelle 1 sind einige der wichtigsten Alkaloide in der Reihenfolge des Zeitpunktes ihrer Isolierung in reiner Form wiedergegeben. Das von *Sertürner* 1817<sup>2)</sup> entdeckte Morphin steht an der Spitze. Konstitutionsaufklärung und Synthese ließen zunächst lange auf sich warten. Erst 1886, 57 Jahre nach seiner Entdeckung, wurde das einfachste Alkaloid, das Coniin, als  $\alpha$ -n-Propylpiperidin erkannt und zwei Jahre später synthetisiert. Es folgten gegen und um die Jahrhundertwende Aufklärung der Konstitution und Synthese des Papaverins, des Nicotins sowie der beiden nahen Verwandten Atropin und Cocain.

Die Bearbeitung der komplizierteren Alkaloide erforderte eine viel raffiniertere Methodik. So gelang die Konstitutionsaufklärung beim Chinin erst nach 88 Jahren, beim Morphin nach 110 Jahren und beim Strychnin gar erst nach 129 Jahren, berechnet vom Zeitpunkt ihrer Isolierung. Eine noch reifere Technik erforderte die Totalsynthese. Beim Chinin gelang sie nach 124 Jahren durch *Woodward* und beim Morphin erst nach 135 Jahren durch *Gates*. Bei einer Reihe von wichtigen Alkaloiden wie Strychnin, Yohimbin und Tubocurarin steht die Totalsynthese, beim Aconitin (entdeckt 1856) auch die endgültige Konstitutionsaufklärung, noch aus. Eine besondere Ruhmestat bedeutet die völlige Aufklärung der Lobelinalkaloide durch *H. Wieland* im Zeitraum weniger Jahre (1921–1929).

<sup>1)</sup> Vorgetragen in Freiburg i. Br. anläßlich der Überreichung des Ehrendoktordiploms am 18. Juli 1952.

<sup>2)</sup> Vermutlich schon 1804 entdeckt, aber erst 1817 beschrieben.

Gegen 1000 Alkaloide sind heute bekannt. Als eines der allerletzten sei das Serpasil (Reserpin) genannt, das *Müller* und *Schlittler* soeben aus der indischen Droge *Rauwolfia serpentina* in unserem Laboratorium isolierten. Es zeichnet sich durch sedative und besonders durch blutdrucksenkende Wirkung aus und stellt das erste therapeutisch verwendbare Rauwolfia-Alkaloid in kristallisierter Form dar<sup>3)</sup>.

Von entscheidender Bedeutung für die Erkennung und Erzeugung von Heilmitteln erweist sich jeweils die Entwicklung geeigneter einfacher und rasch arbeitender Testmethoden zum Nachweis und zur Registrierung von Organfunktionen und deren Beeinflussung durch Pharmaka. Einerseits haben sich die in ihrer Einfachheit klassischen Registrierinstrumente wie das Russkymographion,

das Quecksilbermanometer oder die Mareysche Kapsel seit bald 100 Jahren für die pharmakologische Routineuntersuchung bewährt. Andererseits hat die Erforschung immer feinerer Lebensvorgänge es mit sich gebracht, daß in vermehrtem Maße kompliziertere Apparaturen, wie sie in der modernen Physik Verwendung finden, auch für die Erfassung und pharmakologische Beeinflussung biologischer Phänomene herangezogen werden. Es seien in diesem Zusammenhang nur die Thermostromuhr, das Oxymeter oder der Kathodenstrahloscillograph genannt.

Tabelle 1

Alkaloide <sup>*)</sup>													
Morphin C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>5</sub> N	Strychnin C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	Chinin C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	Coniin C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> N	Nicotin C <sub>10</sub> H <sub>4</sub> N <sub>2</sub>	Atropin C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N	Papaverin C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub> N	Cocain C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub> N	Eserin C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	Ephedrin C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> ON	Yohimbin C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	Ergolamin C <sub>33</sub> H <sub>35</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub>	Labelin C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N	Tubocurarin C <sub>38</sub> H <sub>41</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub>
1810													
1820	○	○	○										
1830				○	○								
1840													
1850						○							
1860							○	○					
1870													
1880			◇	■		◇			○				
1890				◇	◇		◇			○			
1900				■	■	■	■						
1910			◇			■			◇				
1920											○	○	
1930	◇						■	■	■	◇		◇	◇
1940		◇	■										◇
1950	■										◇		
○ Ser-türner	Pelletieru. Coventou	Gie-secke	Posselt	Mein	Merck	Nie-mann	Vee	Nagai <sup>4)</sup>	Spiegel	Stoll	Wie-land	King	
◇ Schöpfer	Woodward <sup>2)</sup>	Rabe	Hofmann	Pinner	Will-stätter	Gold-schmied	Will-stätter	Borger	Schmidt	Borger	Stoll <sup>5)</sup>	Wie-land	King
■ Gates u. Ischudi <sup>3)</sup>	Woodward	Ladenburg	Pictet	Will-stätter	Pictet	Will-stätter	Julian	Späth			Wie-land		
○ Isolierung      ◇ Konstitutionsermittlung      ■ Synthese													

\*) Literatur: „Die Alkaloide“ von Winterstein-Trier, 2. Aufl., Berlin 1931; „The Plant Alkaloids“ von T. A. Henry, 4th Edition London 1949; S. a. Anmerkungen 1–5.

1) M. Gates u. G. Tschudi, J. Amer. Chem. Soc. 74, 1109 [1952]. 4) Miura, Berl. klin. Wschr. Nr. 38, [1887].

2) R. B. Woodward, W. J. Brehm u. A. L. Nelson, ebenda 69, 2250 [1947]. W. N. Nagai, J. Pharm. Soc. Japan 129, 109 [1892].

3) Posselt u. Reimann, Gelgers Magazin Pharmaz. 23, 146 [1828]. 5) A. Stoll, A. Hofmann u. Th. Petrzilka, Helv. Chim. Acta 34, 1544 [1951].

## 2. Biologische Forschung

Die Isolierung eines Alkaloids ist naturgemäß an die Zusammenarbeit des Chemikers mit dem Biologen gebunden, der die Wirkung der Extrakte laufend zu kontrollieren und den Fortschritt im Reinigungsprozeß zu überprüfen hat. Aber ähnlich wie in der Chemie erreichte auch die einschlägige biologische Forschung erst spät die erforderliche Entwicklungshöhe. Zwar fallen einige wichtige Beobachtungen noch gegen Ende des 18. und in die erste Hälfte des 19. Jahrhunderts. Eine eigentliche Pharmakologie existiert aber erst seit den 60er und 70er Jahren des letzten Jahrhunderts. *Schmiedeberg* ist einer ihrer wichtigsten Begründer. In Tabelle 2 sind einige wesentliche Daten zusammengestellt.

3) J. M. Müller, E. Schlittler u. H. J. Bein, Experientia 8, 338 [1952]; H. J. Bein, ebenda 9, 107 [1953].

## 3. Frei erzeugte Arzneimittel

Die Entwicklung der organischen Chemie und das Aufblühen der Pharmakologie zu Ende des 19. Jahrhunderts erlaubten es, nun auch unabhängig von natürlichen Vorbildern an die freie Erzeugung von Arzneimitteln heranzutreten. Naturgemäß reiften die ersten Erfolge auf solchen Gebieten, wie der Antipyretica und Analgetica sowie der Hypnotica und Sedativa, wo der Wirkungsnachweis keine besonderen Schwierigkeiten bot (vgl. Tabelle 3 S. 276).

So wurden in den Achtzigerjahren gleich eine ganze Reihe antipyretisch und

analgetisch wirkender Mittel aus der Reihe des Pyrazolons durch *Knorr*, des Acetanilids durch *Cahn* und der Phenyl-chinolin-carbonsäure durch *Nicolaier* und *Dorn* entdeckt. Der analgetische Einfluß der Salicylsäure bei Rheuma wurde schon 1876 von *Stricker* beschrieben. Als Analgeticum und Antipyreticum wirksamer und verträglicher ist ihr Acetylierungsprodukt, das unter dem Namen Aspirin 1899 durch *H. Dreser* eingeführt wurde. Salicylsäure, Aspirin und Acetanilid waren aber schon lange vor der Entdeckung ihrer spezifischen Wirkung bekannt.

Sulfonal, das erste reinsynthetische Schlafmittel, ein vom Aceton abgeleitetes Disulfon, wurde 1886 von *Baumann* entdeckt, jedoch später durch das Veronal verdrängt. Letzteres wurde von *E. Fischer* und *v. Mering* 1903 empfohlen, war aber bereits 21 Jahre vorher von *Conrad* und *Guthzeit* erstmals gewonnen worden. Die Jahrhundertwende

Tabelle 2. Einige biologische Daten\*)

	A. Allgemeine Befunde und Methoden; Apparate	B. Spezielle Befunde und Testmethoden
1769	Tierische Elektrizität ( <i>Galvani, Volta</i> )	Blutdruckmessung am Pferd ( <i>Hale</i> )
1785		Digitalis-Wirkung beim Men- schen ( <i>Withering</i> )
1786		Strychnin-Krämpfe bei direk- ter Applikation am Zentral- nervensystem ( <i>Stannius</i> )
1836		
1850	Elektr. Reizung ( <i>Du Bois- Reymond</i> )	Blutdruckmessung mit Hg- Manometer ( <i>Ludwig</i> ) Curare-Wirkung am Frosch ( <i>Cl. Bernard</i> ) Blutgasanalyse ( <i>Ludwig</i> )
1851	Rußkymograph ( <i>Ludwig</i> )	
1852	Sphygmographie ( <i>Vierordt</i> ) Spirometer Bestimmung der Reflexzeit ( <i>Helmholtz</i> )	
1853		
1855		
1860	Lokalanaesthet. Wirkung Cocain ( <i>Wöhler</i> )	
1866	Urethan-Narkose am Tier ( <i>Schmiedeberg, 1838–1921</i> )	CO <sub>2</sub> -Transport des Blutes ( <i>Zuntz</i> )
1867		
1868	Pflügers Archiv für Physiologie	Cocain Oberflächenanaesthetie ( <i>Coupard u. Borderau</i> ) Nervenblock durch Kühlung ( <i>Gad</i> ) Herzsondierung Pferd ( <i>Marey</i> ) Isolierter Herzstreifen ( <i>Gaskell</i> ) Wärmestich, Antipyretika ( <i>Martin</i> )
1869	Membrankapsel ( <i>Marey</i> )	
1870	Naunyn Schmiedebergs Ar- chiv f. exp. Pharmakolog. u. Pathologie	
1873		
1877	Kapillarelektrometer	Magenfistel ( <i>Pawlow</i> ) Bedingte Reflexe ( <i>Pawlow</i> ) Blutgasanalyse ( <i>Barcroft- Haldane</i> ) Isoliertes Aplysienherz ( <i>Straub</i> ) Isolierter Darm ( <i>Magnus</i> ) Isolierte Gefäße ( <i>Laewen</i> )
1880		
1881	Ringer-Lösung	
1883		
1887		Spinale Reflexe ( <i>Sherrington</i> ) Digitalis-Standard ( <i>Hatcher</i> ) Histamin, anaphylaktischer Schock ( <i>Dale-Laidlaw</i> ) Herz-Lungenpräparat ( <i>Starling</i> ) Blutgasanalyse ( <i>van Slyke</i> )
1889	Graphisches Chronometer ( <i>Jaquet</i> )	
1890	Organisation des autonomen Nervensystems ( <i>Langley</i> )	
1895	Saitengalvanometer, EKG, ( <i>Einthoven</i> )	
1896	Röntgenstrahlen Unblutige Blutdruckmessung ( <i>Riva Rocci</i> )	
1897		
1900		
1902		
1903		
1904		
1905	Spiegelmembranmanometer ( <i>Frank</i> )	
1906		
1908	Gewebekultur ( <i>Carrel</i> )	
1910		
1911		

\*) Quellenangaben siehe z. B.:

K. Ludwig: Lehrb. d. Physiologie des Menschen, 2. Aufl. Bd. 1 u. 2, Leipzig/Heidelberg [1858 u. 1861]. — Hdb. biolog. Arbeitsmethoden (bes. Abt. V) herausgeg. von E. Abderhalden, Urban u. Schwarzenberg, Berlin/Wien [1920 u. 1939]. — A. v. Muralt: Einführung in die prakt. Physiologie, Springer, Berlin [1943]. — H. Rein: Einführung in d. Physiologie des Menschen, 9. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg [1948]. — K. E. Rothschild: Entwicklungsgeschichte physiolog. Probleme, Urban u. Schwarzenberg, München/Berlin [1952].

(Fortsetzung von Tabelle 2)

	A. Allgemeine Befunde und Methoden; Apparate	B. Spezielle Befunde und Testmethoden
1912	Gewebeatmung ( <i>Warburg</i> )	Gekreuzter Kreislauf ( <i>Heymans</i> ) Thermoelektrik ( <i>A. V. Hill</i> )
1913		Isolierte Nervenfasern ( <i>Adrian</i> ) Isol. Reizung autonomer Zentren ( <i>W. R. Hess</i> ) Herzkatheterismus Mensch ( <i>Frossmann</i> ) Elektroencephalogramm ( <i>Berger</i> ) Qualitativer Analgesietest ( <i>Haffner</i> )
1919		
1920		
1922	Kathodenstrahloscillograph ( <i>Erlanger, Gasser</i> )	
1925		Experimenteller Hochdruck ( <i>Goldblatt</i> ) Experimentelles Asthma ( <i>Kallos</i> ) Quantitativer Analgesietest ( <i>Wolff-Hardy</i> )
1928	Thermostromuhr ( <i>Rein</i> )	
1929		
1930		
1934	Sauerstoffuhr bzw. Oxymeter ( <i>Kramer</i> )	
1936		
1940		

brachte auch den wichtigen Befund der sedativen Wirkung einer Anzahl von Amiden und Harnstoffen verzweigt und zum Teil  $\alpha$ -bromierter, aliphatischer Säuren. Die schwache narkotische Wirkung des Äthyl-urethans wurde von *Schmiedeberg* fast gleichzeitig mit derjenigen der Disulfone entdeckt. Ausgesprochen ist sie bei Urethanen verzweigter oder halogenierter Alkohole. Den Hypnotica nahe stehen die Antikonvulsiva aus der Reihe der Barbitursäuren (*Luminal*), der Hydantoine und Oxazolindone.

Phenolphthalein war schon 1871 von *Baeyer* synthetisiert worden. Aber erst 1900 fand *Vamossy* seine abführende Wirkung, und wieder 22 Jahre später wurde die des ähnlich gebauten *Isacens* entdeckt.

In die Mitte der Zwanzigerjahre dieses Jahrhunderts fiel die Einführung der wichtigen Kreislaufmittel *Coramin* (*Max Hartmann*) und *Cardiazol* (*K. F. Schmidt*) in die Therapie. Wachsende Bedeutung gewannen seit Anfang der Dreißigerjahre Mittel, die gleich bestimmten Mutterkornalkaloiden den Sympathicus dämpfen, wie *Prosympal*, ein basisches Benzodioxan-Derivat, sowie *Priscor* und *Regitin*, beides Imidazoline, während das *Dibenamin*, ein Verwandter des Stickstoffsengases, wegen beschränkter Verträglichkeit nur vorübergehend Interesse fand. Große Bedeutung erlangten in den letzten Jahren bei der Behandlung allergischer Erkrankungen die Antihistaminica, wie *Antergan*, *Antistin*, *Pyribenzamin*, *Benadryl*, *Thephorin* usw.

1946 wurde die ganglienblockierende Wirkung des Tetraäthyl-ammoniumbromids und 1949 die des Hexamethylen-bis-trimethyl-ammoniumbromids entdeckt, Verbindungen, die beide schon lange bekannt waren. In ausgedehntem Maße kommt diese Wirkung auch dem Pendiomid, einem diquaternären Diäthylen-triamin, zu.

Zu einer ganz neuen Klasse gehören das *Apresolin* und das *Nepresol*, Mono- und Dihydrazino-Derivate der Phthalazin-Reihe<sup>4)</sup>. Sie rufen langdauernde Blutdrucksenkung

<sup>4)</sup> J. Druey u. B. H. Ringier, Helv. Chim. Acta 34, 195 [1951]; vgl. Schweiz. P. 262114 v. 21. 12. 1945 u. 262276 v. 19. 12. 1947; F. Gross, J. Druey u. R. Meier, Experientia 6, 19 [1950]; H. J. Bein, F. Gross, J. Tripod u. R. Meier, Schweiz. Med. Wschr. 83, 336 [1953].

Tabelle 3

Frei erzeugte Arzneimittel <sup>*)</sup>		1880	1890	1900	1910	1920	1930	1940	1950	1960
Antipyretica	Salicylsäure-Typus			Salicylsäure (Synth. 1839)	Aspirin (Synth. 1853)					
	Pyrazolone			Antipyrin	Pyramidon					
Analgetica	Acetanilid-Typus			Phenacetin	Antifebrin (Synth. 1853)					
	Phenylcinchanins-T.				Atophan					
Hypnotica	Disulfone			Sulfonal						
	Barbitursäure			Veronal (Synth. 1882)	Luminal					
Anticonvulsiva	Cyclische Amide				Nirvanal				Dilantin	
	Oxazolindione								Propazon	
	Aliph. Amide				Neuronal					
	Harnstoffe				Bromural				Adalin	
Laxantia	Urethane				Urethan				Hedonal	
									Voluntal	
Analeptica	Triphenylmethan-T.				Phenolphthalein (Synth. 1871)				Isacen	
	Diakylamid-Typus								Coramin	
Sympathicolytica	Tetrazol-Typus								Cardiazol	
	Benzodioxan-Typus								Prasymol	
	Imidazoline								Regitin	
	Halogenalkylamine								Dibenamin	
Antihistaminica	Diamin-Typus								Antergan	
	Diphenylcarbinol-T.								Pyribenzamin	
Ganglienblockierende Stoffe	Pyridinden-Typus								Antistin	
	Quat. Ammoniumsalze								Benadryl	
									Thephorin	
									Pendiamid	
									Hexamethonium (Synth. 1910)	
									Tea (C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> ) (Synth. 1851)	

\*) Die Registrierung der Pharmaka erfolgte nach der frühesten uns zugänglichen Erwähnung ihrer therapeutischen Wirkung. Üblicherweise diente hierzu die erste biologische Publikation; sind aber chemische Publikationen oder Patente verwendet worden, so ist dies durch ein oder zwei Kreuzchen in der Tabelle gekennzeichnet, sofern die Angaben nicht aus der zitierten Literatur zu entnehmen sind.

Für die Literatur bis 1936 vergleiche: S. Fränkel, Die Arzneimittel-Synthese, Berlin 1927. J. Houben: Fortschritte d. Heilstoffchemie, Berlin u. Leipzig 1930, 1932, 1939. Für spätere Literatur s. Anmerkungen 1–15, ferner Jenkins u. Hartung, Chemistry of Organic Medicinal Products, 3rd. Edit., Wiley & Sons, New York, Chapman & Hall, London 1949; A. Burger, Medicinal Chemistry, Interscience Publ., New York 1951.

<sup>1)</sup> J. Frost, J. Mental Sci. 85, 976 [1939]; H. Biltz, Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 1379 [1908].

<sup>2)</sup> R. W. Staughton, J. Amer. Chem. Soc. 63, 2376 [1941].

<sup>3)</sup> E. Fourneau u. D. Bovet, Arch. int. Pharmacodyn. 46, 178 [1933].

<sup>4)</sup> M. Hartmann u. H. Isler, Arch. exp. Pathol. 192, 141 [1939].

<sup>5)</sup> E. Urech, A. Marxer u. K. Miescher, Helv. Chim. Acta 33, 1386 [1950]; S. P. 268 686 vom 31. 1. 1947.

<sup>6)</sup> M. Nickerson, L. S. Goodman u. G. Nomaguchi, J. Pharmacol. 89, 167 [1947]. Synthese: O. Eisleb, U.S.P. 1949 247 vom 27. 2. 1934.

<sup>7)</sup> B. N. Halpern, Arch. intern. Pharmacodyn. 68, 339 [1942].

<sup>8)</sup> R. L. Mayer, C. P. Hutter u. C. R. Scholz, Science [New York] 102, 93 [1945].

<sup>9)</sup> R. Meier u. K. Bucher, Schweiz. Med. Wschr. 76, 294 [1946]. E. Urech, A. Marxer u. K. Miescher, Helv. Chim. Acta 33, 1386 [1950].

<sup>10)</sup> B. N. Halpern u. R. Ducrot, C. r. Soc. Biol. 140, 361 [1946].

<sup>11)</sup> E. R. Loew, M. E. Kaiser u. V. Moore, J. Pharmacol. 83, 120 [1945].

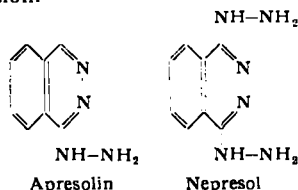
<sup>12)</sup> G. Lehmann, L. O. Randall u. E. Hagan, Arch. Intern. Pharmacodyn. 78, 253 [1949].

<sup>13)</sup> G. H. Acheson u. S. A. Pereira, J. Pharmacol. 87, 273 [1946]; A. W. Hofmann, Liebigs Ann. Chem. 78, 256 [1851].

<sup>14)</sup> W. D. M. Paton u. E. J. Zaimis, Nature [London] 162, 810 [1948]; Brit. J. Pharmacol. 4, 381 [1949]; J. v. Braun, Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 2861 [1910].

<sup>15)</sup> H. J. Bein u. R. Meier, Experientia 6, 351 [1950]. A. Marxer u. K. Miescher, Helv. Chim. Acta 34, 924 [1951]. S. P. 284 212 vom 15. 2. 1949.

hervor und finden besonderes Interesse in der Bekämpfung der Hypertension.



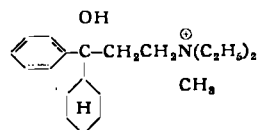
In Tabelle 3 konnten nur einige der wichtigsten frei erzeugten Heilmittel Berücksichtigung finden. Die Zahl der wirksamen Grundtypen ist in Anbetracht der besonders seit der ersten Hälfte unseres Jahrhunderts von ungezählten Laboratorien geleisteten Arbeit auffällig gering. Allerdings bildeten manche der genannten Typen, man denke an die Reihe der Barbitursäuren mit ihrer schlafmachenden oder antikonvulsiven Wirkung, ihrerseits den Ausgangspunkt ganzer Entwicklungsreihen. Auf ihre Wiedergabe mußte hier aber verzichtet werden.

Zu den frei erzeugten Arzneimitteln gehört auch ein wichtiger Teil der Klasse der Chemotherapeutica. Auf sie kommen wir im Abschnitt 9 zurück.

#### 4. Analoge von Alkaloiden

Der meist komplexe Bau der Alkaloide legte es nahe, zu versuchen, ob nicht ihre Wirkung auch durch ähnliche, aber einfachere und leichter darstellbare Verbindungen zu erzielen sei. Der erste entscheidende Erfolg war 1905 Einhorn mit dem Novocain beschieden, das als Lokalanästhetikum bald das kompliziertere Cocain im chirurgischen Gebrauch verdrängte. Novocain ist wie Cocain der basisch substituierte Ester einer aromatischen Säure (Benzoessäure bzw. p-Aminobenzoessäure). Nupercain stellt das basisch substituierte Amid einer heterocyclischen Säure dar und erwies sich als das bisher stärkste Lokalanästhetikum. Es enthält eine n-Butyl-Seitenkette, die sich im Pantocain, einem Derivat des Novocains, wiederfindet und ihm ebenfalls eine hohe Wirkung verleiht. Das kürzlich eingeführte Xylocain bedeutet eine noch freiere Abwandlung desselben Themas.

Wie das Cocain ließ sich auch das ihm chemisch verwandte Atropin, ein Spasmolyticum, durch einfacher herstellbare Verbindungen ersetzen. Das Syntropan enthält noch die Tropa-säure des Atropins, eine α-Oxymethylphenylessigsäure, als Säurekomponente. Im Trasentin wurde sie mit Erfolg durch die leichter zugängliche Diphenylessigsäure ersetzt. Trasentin fand wie das Novocain zahlreiche Abwandlungen, wie z. B. das kürzlich in USA empfohlene Bantthin, sowie das soeben eingeführte Antrenyl<sup>5)</sup>.



Auch durch Abwandlung des Ephedrins und des ihm nahe verwandten Hormons, des Adrenalins, die beide anfangs dieses Jahrhunderts (1907 bzw. 1906) in ihrer Konstitution aufgeklärt wurden, gelangt man zu wichtigen Heilmitteln mit ähnlicher, aber zweckmäßig modifizierter Wirkung. Es seien die den Blutdruck hebenden Mittel Sympathol und Neosynephrin, das erregend wirkende Pervitin und das gefäßkontrahierende Privin genannt, welch letzteres, wie Priscol, Regitin und Antistin, zur interessanten Klasse der Imidazoline gehört.

Erhebliches Interesse bot die Tatsache, daß es gelang, den Wirkungstypus des tricyclischen Esersins, das infolge

<sup>5)</sup> K. Hoffmann u. H. Schellenberg, Helv. Chim. Acta 30, 292 [1947]; H. J. Bein, F. Gross, W. Schuler u. J. Tripod, Schweiz. Med. Wschr. 82, 1143 [1952].

Cholinesterase-Hemmung Erregung des Vagus (und damit des Darmes) hervorruft, durch einfache monocyclische Verbindungen zu ersetzen, wie das Miotin und insbes. das Prostigmin, welches letzterem neuerdings auch als Curare-Antagonist praktische Bedeutung z. B. in der Chirurgie zukommt.

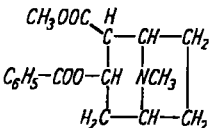
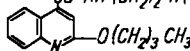
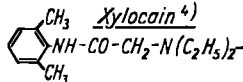
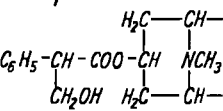
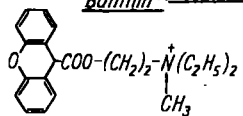
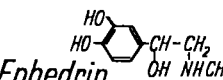
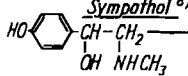
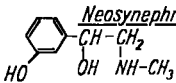
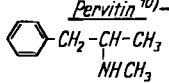
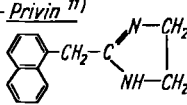
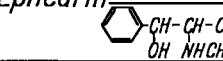
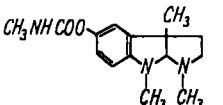
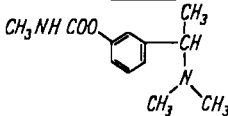
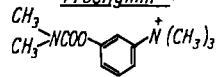
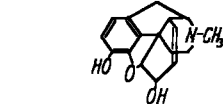
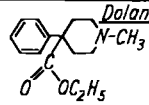
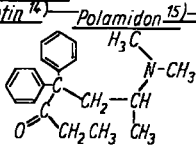
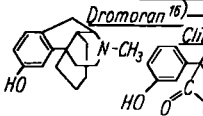
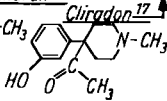
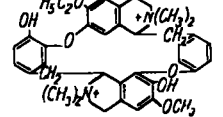
Schien im Morphin die Anwesenheit von drei Sauerstoff-Atomen für die Wirkung entscheidend, so zeigte die interessante Synthese des ihm zu Grunde liegenden komplizierten Ringsystems durch Grewe<sup>6)</sup>, daß auch dem Sauerstoff-freien Grundkörper (N-Methylmorphinan) die charakteristische analgetische Wirkung noch im hohen Maße

<sup>6)</sup> R. Grewe, Naturwiss. 33, 333 [1946].

zukommt. Das im Benzol-Ring durch eine Oxy-Gruppe substituierte N-Methylmorphinan ist vor kurzem unter dem Namen Dromoran in den Handel gebracht worden.

Im Bestreben neue Spasmolytica herzustellen, verschoben Eisleb bzw. Bockmühl ausgehend von Syntropan und Trasentin, also Abkömmlingen der Phenyl- und der Diphenylelessigsäure, die basische Gruppe aus dem alkoholischen in den Säurerest und gelangten zu Verbindungen vom Typus des Dolantins (Demerol) und des Polamidons (Keto- statt Ester-Gruppe). Sie zeichnen sich weniger durch spasmolytische Wirkung aus, dafür kommen ihnen ausgesprochen analgetische Eigenschaften zu. Schreibt man die Morphin-Formel gemäß Tabelle 4, so tritt eine

Tabelle 4

Analoge von Alkaloiden *)	
	1900 1910 1920 1930 1940 1950
<b>Cocain</b> 	<b>Novocain<sup>1)</sup></b> $H_2N-C_6H_4-COO-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$ <b>Nupercain<sup>2)</sup></b> $CO-NH(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$  <b>Pantocain<sup>3)</sup></b> $C_4H_9NH-C_6H_4-COO-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ <b>Xylocain<sup>4)</sup></b> 
<b>Atropin</b> 	<b>Syntropan<sup>5)</sup></b> $C_6H_5-CH(COO-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N(C_2H_5)_2)-CH_2OH$ <b>Trasentin<sup>6)</sup></b> $C_6H_5-CH(COO-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2)-CH_2OH$ <b>Banthin<sup>7)</sup></b> 
<b>Adrenalin</b> 	<b>Sympathol<sup>8)</sup></b>  <b>Neosynephrin<sup>9)</sup></b>  <b>Pervitin<sup>10)</sup></b>  <b>Privin<sup>11)</sup></b> 
<b>Ephedrin</b> 	
<b>Eserin</b> 	<b>Miotin<sup>12)</sup></b>  <b>Prostigmin<sup>13)</sup></b> 
<b>Morphin</b> 	<b>Dolantin<sup>14)</sup></b>  <b>Polamidon<sup>15)</sup></b>  <b>Dromoran<sup>16)</sup></b>  <b>Cliradon<sup>17)</sup></b> 
<b>Tubocurarin</b> 	<b>Flaxedil<sup>18)</sup></b> $[(CH_2)_2-\dot{N}(C_2H_5)_2]_3$ <b>Decamethonium<sup>19)</sup></b> (Synth. 1912) $(CH_3)_3\dot{N}-(CH_2)_{10}-\dot{N}(CH_3)_3$
	1900 1910 1920 1930 1940 1950

<sup>\*)</sup> Die Pfeile deuten bei den Alkaloiden auf den Zeitpunkt ihrer Konstitutionsaufklärung hin; für die Registrierung der synthetischen Analogen gelten die für Tabelle 3 gewählten Gesichtspunkte.

<sup>1)</sup> H. Braun, Dtsch. Med. Wschr. 1905, 1667; D.R.P. 172.568 vom 11. 3. 1905.

<sup>2)</sup> K. Miescher, Helv. Chim. Acta 15, 163 [1932]; Schweiz. P. 139.424 vom 19. 11. 1927.

<sup>3)</sup> O. Eisleb, U.S.P. 1.889.645 vom 29. 11. 1932; Schweizer. Priorität vom 22. 12. 1930.

<sup>4)</sup> N. M. Löfgren u. B. J. Lundqvist, U.S.P. 2.441.498 vom 11. 5. 1948; Schwed. Priorität vom 15. 7. 1943.

<sup>5)</sup> Hoffmann-La Roche & Co., D.R.P. 586.247 vom 23. 3. 1932.

<sup>6)</sup> K. Miescher u. K. Hoffmann, Helv. Chim. Acta 24, 458 [1941]; Schweiz. P. 190.541 vom 13. 11. 1934.

<sup>7)</sup> W. E. Hambourger et. al., J. Pharmacol. exper. Therapeut. 99, 245 [1950].

<sup>8)</sup> O. Ehrismann, Dtsch. Med. Wschr. 53, 1263 [1927].

<sup>9)</sup> H. Legerlotz, Austral. P. 17.037 vom 26. 11. 1928.

<sup>10)</sup> F. Hauschild, Klin. Wschr. 17, 1257 [1938].

<sup>11)</sup> M. Hartmann u. H. Isler, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 192, 141 [1939].

<sup>12)</sup> E. u. E. Stedman, J. chem. Soc. [London] 1929, 609.

<sup>13)</sup> J. A. Aeschlimann u. M. Reinert, J. Pharmacol. exper. Therap. 43, 413 [1931].

<sup>14)</sup> O. Schaumann, Arch. exp. Path. Pharmacol. 196, 109 [1940].

<sup>15)</sup> M. Bockmühl u. G. Erhart, Liebigs Ann. Chem. 561, 52 [1949], vgl. Publication Board-Report No. 981, S. 85, U.S. Department of Commerce Washington, D. C. July 1945.

<sup>16)</sup> O. Schnider u. A. Grüssner, Helv. Chim. Acta 32, 821 [1949].

<sup>17)</sup> H. Kägi u. K. Miescher, Helv. Chim. Acta 32, 2489 [1949].

<sup>18)</sup> D. Bovet, F. Depierre u. Y. de Lestrang, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 225, 74 [1947].

<sup>19)</sup> R. B. Barlow, H. R. Ing, W. D. M. Paton u. E. J. Zaimis, Nature [London] 161, 718 [1948].

gewisse strukturelle Verwandtschaft zum Dolantin hervor. Cliradon bildet eine weitere Abwandlung dieses Typus. Wiederum war es gelungen, die hochkomplexe, mehrfach kondensierte Molekel wirkungsmäßig durch einfache unkondensierte Strukturen zu ersetzen.

Ganz neuerdings findet Curare zur Ruhigstellung des Abdomens chirurgische Verwendung. Tubocurarin ist ein kompliziertes diquaternäres Alkaloid, dessen beide Ammonium-Gruppen durch eine Zehnerkette (9 C und 1 O) voneinander geschieden sind. In der Tat läßt es sich wirkungsmäßig auch durch das einfachere und längst bekannte Decamethonium oder das triquaternäre Flaxedil ersetzen. Curarisierende Wirkung zeigen auch zahlreiche andere mono-, besonders aber di- oder triquaternäre Verbindungen.

### 5. Physikalische Hilfsmethoden

Wie aus der Einleitung hervorgeht, waren die Grundlagen der für die Arzneimittelherstellung maßgeblichen organischen Chemie erst um die Mitte des letzten Jahrhunderts so weit festgelegt, daß der Ausbau mehr in die Breite gehen konnte. Es würde viel zu weit führen, hier die Entwicklung der chemischen Methodik während der letzten 100 Jahre schildern zu wollen, hingegen soll doch kurz auf die große Bedeutung hingewiesen werden, welche den physikalischen Hilfsmethoden zukommt, haben sie doch besonders bei der Isolierung und Aufklärung von Naturstoffen mit eine entscheidende Rolle gespielt.

Seit jeher standen die optischen Methoden im Vordergrund. Die Grundtatsachen der Refraktion, der Dispersion, der Polarisation und der Rotation des Lichtes waren alle schon zu Anfang des 19. Jahrhunderts bekannt. Ihre Verwertung als Hilfsmittel für die organische Chemie erfolgte relativ spät und nur zögernd. Zum Teil hing dies auch mit der Entwicklung der apparativen Technik zusammen. So fanden Refraktion und Polarisation wegen ihrer leichten Bestimmbarkeit seit dem Ende des letzten Jahrhunderts relativ rasch Eingang, und heute bilden die Molekularrefraktion, ihr Additivitätsgesetz und die Bindungsincrementen von Roth und Eisenlohr<sup>7)</sup>, sowie die Drehungsregeln, wichtige Hilfsmittel zur Bestimmung der Feinstruktur organischer Verbindungen. Die Drehungsregeln wurden von Simon und Hudson entdeckt, von Freudenberg und W. Kuhn allgemein formuliert und insbesondere von Barton neuerdings ausgebaut.

Die Spektroskopie im Ultraviolettgebiet, besonders zur Untersuchung konjugierter Systeme, und im Infrarotgebiet, in dem Einfachbindungen und Gerüstschwingungen zu erkennen sind, fand schon im letzten Viertel des vorigen Jahrhunderts vereinzelt Anwendung. Einbürgern konnten sich diese wertvollen Methoden aber erst, als handliche Apparate zur Verfügung standen. Für die Infrarotspektroskopie gilt dies ja nur seit wenigen Jahren, nachdem man inzwischen gelernt hatte, die hochkomplizierten Spektren auf selbstregistrierendem Wege zu erzeugen.

Ein unentbehrliches Hilfsmittel fast aller Zweige der Chemie, besonders aber bei der Aufklärung der Naturstoffe, bildet neuerdings die Chromatographie in ihren verschiedenen Formen. Wirklichen Eingang in die chemische Technik fand sie erst 1931, als Kuhn und Lederer die Trennung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Carotin auf diesem Wege beschrieben. Diese Forscher wiesen selbst auf ältere Versuche des Botanikers Tswett hin. Die älteste Säulenchromatographie geht auf Day zurück<sup>8)</sup>. Als Väter der Chromatographie dürfen aber Runge<sup>9)</sup>, sowie besonders

Schönbein und Goppelsroeder in Basel gelten. Insbesondere beschäftigte sich Goppelsroeder seit 1861 eingehend mit der sogenannten Kapillaranalyse, wozu er hauptsächlich Filtrierpapier verwendete. Wieder bestätigt sich die oft zu machende Beobachtung, daß von den ersten Anfängen einer an sich vielversprechenden Methode bis zu ihrer endgültigen Einbürgerung meist eine recht lange Latenzzeit verstreicht.

Neuerdings kommt den Verteilungsverfahren unter Anwendung zweier nicht mischbarer Lösungsmittel zur Abtrennung und Reinigung von Verbindungen aus Stoffgemischen, zum Teil auch in Verbindung mit der Chromatographie, wachsendes Interesse zu. Kontinuierliche Ausführungsformen, die auf Jantzen zurückgehen, finden großtechnisch zur Abscheidung der Antibiotica Verwendung. Die Grundlage bildet der schon 1892 von Nernst ausgesprochene Verteilungssatz.

Röntgenstrahlen und Radioaktivität wurden noch zu Ende des letzten Jahrhunderts entdeckt. Beide Entdeckungen haben seither methodischen Eingang in die Chemie gefunden, die erstere zunächst zur Bestimmung der Kristallstruktur und später in der Form der Fourier-Synthese zur Aufklärung der gegenseitigen Lage der Atome in der Molekel komplizierter Naturstoffe, die zweite in der biologischen Chemie unter Verwendung radioaktiver Isotopen. Als Tracerelemente dienen sie zur Ermittlung des biochemischen Aufbaus der Naturstoffe und z. B. in Form getracierter Arzneimittel zur Verfolgung ihres Schicksals im Stoffwechselgeschehen des Organismus. Hevesy, damals in Freiburg i. Br., war wohl der erste, der ein radioaktives Bleisotop (<sup>212</sup>ThB) als Indikator verwandte.

Leider fehlt hier der Platz, auf zahlreiche weitere physikalische Hilfsmittel, wie die Mikrowaage, die Glaselektrode und das pH-Meter, den Polarographen, die Ultrazentrifuge, das Elektronenmikroskop, die Hochvakuumpumpe usw. einzutreten. Gerade bei der Gewinnung und Aufklärung der therapeutisch so wichtigen Gebiete der Hormone, der Vitamine und Antibiotica, wie auch der Alkaloide, haben physikalische Methoden eine hervorragende Rolle gespielt. Tatsache ist, daß dem Chemiker die Mithilfe des Physikers immer unentbehrlicher wird. Nicht nur theoretisch, sondern auch praktisch durchdringen sich die beiden großen Gebiete der Chemie und Physik in stets wachsendem Maße.

### 6. Cholesterin und Steroidhormone

Die im biologischen Geschehen so wichtige Gruppe der Steroide spielt in Form der Steroidhormone und der Herzglukoside auch therapeutisch eine hervorragende Rolle. Der Kürze wegen werden wir uns hier auf die ersteren beschränken.

Als Prototyp der Steroide kann das Cholesterin angesehen werden (Tabelle 6). Es wurde bereits um 1775 von Poulletier de la Salle entdeckt. Aber erst 113 Jahre später (1888) war die chemische Technik so weit entwickelt, daß Reinitzer endlich die richtige Bruttoformel feststellen konnte. Wiederum verstrichen 44 Jahre bis zur endgültigen Aufklärung der Konstitution (1932), an der Windaus, anfänglich in Freiburg i. Br., so hervorragenden Anteil nahm<sup>10)</sup>. In der Schlußphase spielte übrigens die Röntgenanalyse eine wichtige Rolle<sup>11)</sup>. 1951, nach weiteren 19 Jahren, gelang schließlich als Krönung der Arbeiten so vieler Forschergenerationen Woodward<sup>11)</sup> die

<sup>9)</sup> A. Windaus, erste Mitteilung Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 3752 [1903].

<sup>10)</sup> J. D. Bernal, Nature [London] 129, 277 [1932].

<sup>11)</sup> R. B. Woodward, F. Sondheimer u. D. Taub, J. Amer. Chem. Soc. 73, 3548 [1951].

<sup>7)</sup> Vgl. die Literaturzusammenstellung nach Tabelle 5.

<sup>8)</sup> Über noch frühere Anfänge siehe T. J. Williams u. H. Weil, Experientia 8, 476 [1952]; Naturwiss. 40, 1 [1953].

Tabelle 5. Physikalische Hilfsmethoden

	Optische Methoden	Chromatographie	Gegenstromverteilung	Röntgenmethoden	Isotopenindikatoren
1620 1687 1808 1815 1850	Refraktion <i>Snellius</i> Dispersion <i>Newton</i> Polarisation <i>Malus</i> Drehung Terpentin <i>Biot</i>				
		← Tüpfelanalyse <i>Runge</i>			
1860 65 70	Emissionsspektren <i>Bunsen u. Kirchhoff</i> <sup>1)</sup>	← Kapillaranalyse <i>Schönbein u. Goppelsröder</i> <sup>10)</sup>			
1875 80 85	Asymmetrie Superposition van't Hoff <sup>2)</sup> UV-Absorption <i>Hartley</i> <sup>3)</sup> Molrefraktion <i>Lorenz u. Lorentz</i> <sup>4)</sup>				
90 95	← I. R. Absorption von Atomgruppen <i>Julius</i> <sup>5)</sup> ← Drehung und Konstitution <i>E. Fischer</i> <sup>6)</sup>	← Erste Säulenchromatographie <i>Day</i> <sup>11)</sup>	← Verteilungssatz <i>Nernst</i> <sup>14)</sup>	← X-Strahlen <i>Röntgen</i> <sup>21)</sup>	← Radioaktivität <i>Becquerel</i> <sup>25)</sup> ← Radium <i>Curie</i> <sup>26)</sup>
1900 05 10 15 20	Drehungsregeln <i>Hudson</i> <sup>7)</sup> Bindungszinkremente <i>Roth u. Eisenlohr</i> <sup>8)</sup>	← Chromatographie von Chlorophyll <i>Tswett</i> <sup>12)</sup>	← Fuselölextraktion <i>Traube</i> <sup>17)</sup>	[von <i>Laue</i> <sup>22)</sup> ← Kristallinterferenz ← Beugungsspektren <i>Bragg</i> <sup>23)</sup> ← Fouriersynthese theor. <i>Bragg</i> <sup>24)</sup>	← Zählrohr <i>Geiger u. Rutherford</i> <sup>30)</sup> ← ThB <sup>31)</sup> Indikator <i>Hevesy</i> <sup>31)</sup> ← Massenspektrograph <i>Aston</i> <sup>32)</sup>
1925 30 35 40 45	← Differenzregeln <i>Barton</i> <sup>9)</sup>	← α- u. β-Carotin <i>Kuhn, Lederer</i> <sup>13)</sup> ← Künstl. Ionenaustauscher <i>Adams, Holmes</i> <sup>14)</sup> ← Papierchromatographie <i>Martin u. Synge</i> <sup>15)</sup>	← Frakt. Extraktion <i>Frenc</i> <sup>18)</sup> ← Gegenstromkolonne <i>Jantzen</i> <sup>19)</sup> ← Verteilungsapparat <i>Craig</i> <sup>20)</sup>	← Fouriersynthese prakt. <i>Havighurst</i> <sup>25)</sup> ← Sterinstruktur <i>Bernal</i> <sup>26)</sup> ← Penicillinstruktur <i>Crowfoot et al Bunn et al.</i> <sup>27)</sup>	← Deuterium <i>Urey</i> <sup>33)</sup> ← Uranspaltung <i>Hahn, Strassmann</i> <sup>34)</sup> ← C 14 <i>Ruben u. Kamen</i> <sup>35)</sup> ← Uranreaktor <i>Fermi et al.</i> <sup>36)</sup>
1950					

<sup>1)</sup> R. Bunsen u. G. Kirchhoff, Poggendorfs Ann. 110, 160 [1860].

<sup>2)</sup> Van't Hoff, Bull. Soc. Chim. [2] 23, 295 [1875].

<sup>3)</sup> W. N. Hartley u. A. K. Huntington, Chem. News 40, 269 [1879].

<sup>4)</sup> L. Lorenz, Wiedemanns Ann. Physik 11, 70 [1880]. H. A. Lorentz, ebenda 9, 641 [1880].

<sup>5)</sup> W. H. Julius, Verhandl. Akad. Wetenschappen, Amsterdam 1, 1 [1892].

<sup>6)</sup> E. Fischer, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 1377 [1896].

<sup>7)</sup> C. S. Hudson, J. Amer. Chem. Soc. 31, 66 [1909]. Erste Hinweise bei: L. J. Simon, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 132, 487 [1907].

<sup>8)</sup> W. A. Roth u. F. Eisenlohr: Refractometrisches Hilfsbuch, Leipzig 1911. F. Eisenlohr, Z. physik. Chemie 75, 585 [1910] und 79, 129 [1912].

<sup>9)</sup> D. H. R. Barton u. E. R. H. Jones, J. chem. Soc. [London] 1944, 659. D. H. R. Barton, J. chem. Soc. [London] 1945, 813; 1946, 512. Vgl. auch K. Freudenberg, W. Kuhn u. I. Bumann, Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 2381 [1930]. K. Freudenberg u. W. Kuhn, ebenda 64, 703 [1931].

<sup>10)</sup> C. F. Schönbein, Verh. der Naturforsch. Ges. zu Basel, 1861, III. Teil, II. Heft, S. 249–255. Fr. Goppelsröder, ebenda 1861, III. Teil, II. Heft, 268, sowie Fr. Goppelsröder: Anregung z. Studium d. Kapillaranalyse, Basel, 1906.

<sup>11)</sup> D. T. Day, Proc. Amer. Phil. Soc. 36, 112 [1897].

<sup>12)</sup> M. Tswett, Ber. Dtsch. botan. Ges. 24, 384 [1906].

<sup>13)</sup> R. Kuhn u. E. Lederer, Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 1349 [1931].

<sup>14)</sup> B. A. Adams u. E. L. Holmes, J. Soc. Chem. Ind. 54, 1 T [1935].

<sup>15)</sup> A. J. P. Martin u. R. L. M. Synge, Biochem. J. 35, 1358 [1941].

<sup>16)</sup> W. Nernst, Z. physikal. Chem. 8, 110 [1891].

<sup>17)</sup> J. Traube, Chemiker-Z. 32, 1226 [1908].

<sup>18)</sup> M. Frenc, diese Ztschr. 38, 323 [1925].

<sup>19)</sup> E. Jantzen: Dechema Monographie 5, No. 48 [1932] S. 81.

<sup>20)</sup> L. C. Craig, J. biol. Chemistry 155, 519 [1944] und spätere Arbeiten.

<sup>21)</sup> M. v. Laue, Sitz.-Ber. d. Würzburger Akad. 1895, S. 137.

<sup>22)</sup> M. v. Laue et al., Sitzungsber. d. Math.-Naturwiss. Abt. d. Bayerischen Akad. d. Wiss. zu München 1912, 303; Ann. Phys. 41, 971 [1913].

<sup>23)</sup> W. H. Bragg u. W. L. Bragg, Proc. Roy. Soc. [A] 88, 428 [1913]; 89, 428 [1913]; Z. anorg. Chem. 90, 153 [1914].

<sup>24)</sup> W. H. Bragg, Philos. Trans. Roy. Soc. London [A] 215, 253 [1915].

<sup>25)</sup> R. J. Havighurst, Proc. Natl. Acad. Sci. 11, 502 [1925].

<sup>26)</sup> J. D. Bernal, Nature [London] 129, 277 [1932] u. Chemistry a. Ind. 51, 466 [1932].

<sup>27)</sup> D. Crowfoot u. B. W. Low, CPS 379, Jan. 1945. C. W. Bunn u. A. Turner-Jones, CPS 465, April 1945 vgl. „Antibiotics“ von H. W. Florey, E. Chain et al., Oxford, University Press 1949, S. 778, 779, 946–951.

<sup>28)</sup> H. Becquerel, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 122, 420, 501, 559 [1896].

<sup>29)</sup> M. u. P. Curie u. G. Bémont, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 127, 1215 [1898].

<sup>30)</sup> H. Geiger u. E. Rutherford, Proc. Roy. Soc. [A] 81, 141 [1908].

<sup>31)</sup> G. Hevesy u. F. Paneth, Mh. Chemie 34, 1401 [1913].

<sup>32)</sup> F. W. Aston, Phil. Mag. (6) 38, 707 [1919].

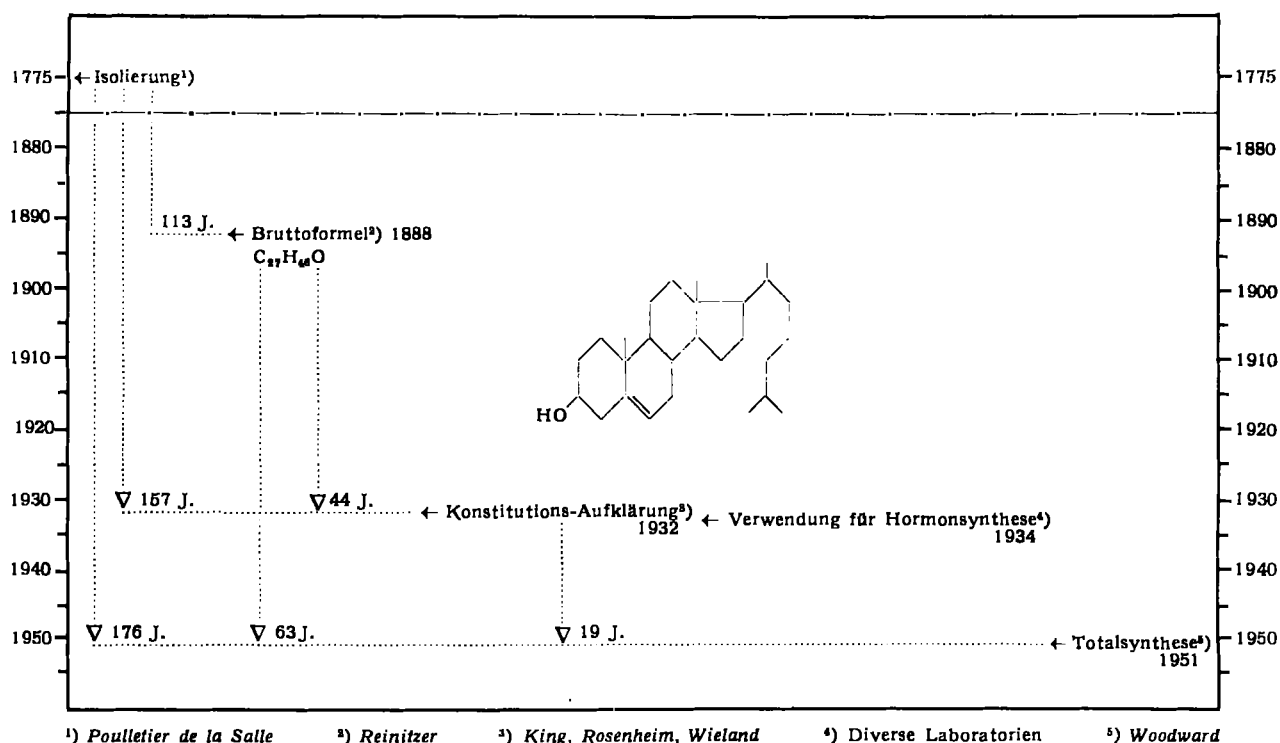
<sup>33)</sup> H. C. Urey, F. G. Brickwedde u. G. M. Murphy, Physic. Rev. [2] 39, 164 [1932].

<sup>34)</sup> O. Hahn u. F. Strassmann, Naturwiss. 27, 11, 89, 163 [1939].

<sup>35)</sup> S. Ruben u. M. D. Kamen, Phys. Rev. 58, 149 [1940]; 59, 349 [1941].

<sup>36)</sup> Vgl. „Atomic Energy for Military Purposes“, Official Report by H. D. Smyth, Princeton 1946.

Tabelle 6. Cholesterin\*)



\*) Literatur siehe z. B.: L. F. Fieser u. M. Fieser: Natural Products Related to Phenanthrene, New York 1949. H. Lettré u. H. H. Inhoffen: Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe, Stuttgart 1936.

Totalsynthese des Cholesterins. 176 Jahre waren seit seiner ersten Isolierung verstrichen.

Die Vorgeschichte der Steroidhormone reicht bis in das graue Altertum zurück (Beobachtung der Kastrationsfolgen). Es war aber ein hoher Stand der chemischen, wie auch der biologischen Methodik erforderlich, um die in kleinsten Mengen im Organismus vorkommenden Sexual- und Nebennierenrindensteroiden zu isolieren (Tabelle 7). Erst um 1930 wurde er erreicht. In etwa 10 Jahren gelang es der glänzenden Arbeit verschiedener Forschungszentren, sämtliche Hormone dieser Reihe zu isolieren, in der Konstitution aufzuklären und durch Partialsynthese aus Cholesterin oder Gallensäuren zugänglich zu machen. Beim Testosteron und Progesteron fallen übrigens die drei Etappen jeweils in ein und dasselbe Jahr. Allerdings wäre ohne die lange und geduldige Vorarbeit auf dem Gebiet der Sterine und Gallensäuren, insbesondere durch *Windaus* und durch *Wieland*, der rasche Erfolg nicht möglich gewesen.

In Tabelle 7 sind die Hormone nach der Zahl ihrer Asymmetriezentren geordnet. Sie beträgt beim Equilenin 2, beim Östron 4 und bei den übrigen Hormonen 6. In derselben Reihenfolge gelang auch ihre Totalsynthese. Bereits 1939 beschrieb *Bachmann* diejenige des Equilenins, 9 Jahre waren erforderlich bis zur Eroberung des Östrons<sup>13)</sup> und 3 weitere Jahre zur Bewältigung der restlichen Hormone. Sind es beim Equilenin bloß 4 mögliche Antipoden, so beim Östron 16 und bei den übrigen Hormonen gar 64.

## 7. Das konstitutive Wirkungsfeld

Immer wieder stellt sich die Frage, wie weit eine Wirkung an eine bestimmte chemische Konstitution gebunden, also konstitutionsspezifisch ist oder wie weit eine Molekel unter Erhaltung der Wirkung abgeändert

werden kann. Je nachdem dies in geringerem oder stärkerem Maße möglich ist, sprechen wir von einem engen oder weiten konstitutiven Wirkungsfeld<sup>13, 14)</sup>.

Schon die Tatsache der Analogen der Alkaloide, wie auch das Vorkommen zahlreicher, unter sich nahe verwandter Vertreter auf dem Gebiete der rein synthetischen Heilmittel zeigt, daß das konstitutive Wirkungsfeld erheblich sein kann. Es hat dies natürlich dann besondere Bedeutung, wenn sich ein komplizierter Naturstoff durch einfachere Typen vertreten läßt.

Auf dem Gebiet der Steroidhormone mit einer  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Keto-Gruppe (Testosteron, Progesteron, Desoxycorticosteron, Cortison) ist das konstitutive Wirkungsfeld recht eingeschränkt. Kleinere Änderungen sind zwar zulässig, insbesondere beim Testosteron (17-Methyltestosteron, Androsteron), aber auch beim Progesteron ( $\Delta^{11}$ -Dehydroprogesteron, Anhydro-oxypregesteron usw.), einfachere Typen sind aber bisher nicht gefunden worden.

Größer ist dagegen, aus zur Zeit nicht ersichtlichen Gründen, die Freiheit auf östrogenem Gebiet. So reicht z. B. Diäthylstilböstrol von *Dodds* in seiner Wirkung an die natürlichen Östrogene heran. Eine gewisse Ähnlichkeit im chemischen Aufbau ist unverkennbar, sofern man sich in den natürlichen Östrogenen die mittleren Ringe B und C aufgeschnitten denkt. Öffnet man bloß Ring D, so gelangt man zu den Bisdehydro-doisylnsäuren und Doisylnsäuren, von denen bestimmte sterische Vertreter ebenfalls hohe östrogene Wirksamkeit zeigen. Die 1947 gelungene Totalsynthese der Doisylnsäure mit ihren vier Asymmetriezentren war übrigens unmittelbar der Anlaß zu derjenigen des Östrons selbst. Schneidet man neben Ring D auch Ring C auf, so gelangt man zur ebenfalls noch wirksamen Allenolsäure.

<sup>13)</sup> K. Miescher, „Recent Progress in Hormone Research“, Proc. Laurentian Hormone Conf. 3, 47 [1948].

<sup>14)</sup> K. Miescher, loc. cit. <sup>13)</sup>.

<sup>15)</sup> Siehe K. Miescher, Experientia 5, 1 [1949].

Das konstitutive Wirkungsfeld der Östrogene umfaßt somit zwei-, drei- und vierkernige kondensierte und nicht kondensierte Verbindungen, bisher aber keine einkernigen. Überdies kann z. B. in der Reihe der Doisyonsäuren das Carboxyl auch durch die Carbinol- oder Aldehyd-Gruppe ersetzt werden<sup>15)</sup>.

Das konstitutive Wirkungsfeld der Vitamine (siehe Tabelle 9) ist meist eng begrenzt (Aneurin, Ascorbinsäure, Lactoflavin). Immerhin läßt sich z. B. im antirachitischen Vitamin D<sub>2</sub> die ungesättigte Seitenkette des Ergosterins durch die gesättigte des Cholesterins ohne wesentliche Änderung der Wirkung ersetzen (Vitamin D<sub>3</sub>). Im Blutfaktor K

Tabelle 7

Wirkungs-Analoge Östrogene	Steroid-Hormone *)					
	Equilenin 2	Oestron 4	Testosteron 6	Progesteron 6	Desoxycorticosteron 6	Cortison 6
Asym. C <sub>18</sub> Äthene						
1930		○				
1940	 Diäthylstilboestrol <sup>1)</sup>  Bisdehydro-Doisyonsäure <sup>2)</sup>  Doisyonsäure <sup>2)</sup>  Allenolsäure <sup>3)</sup>					
1950	 <sup>1) Dodds</sup>  <sup>2) Anner, Heer, Miescher</sup>  <sup>3) Horeau, Jacques</sup>					
Isolierung	Girard	Butenandt, Daisy	Laqueur	Butenandt, Hartmann, Slotta, Wettstein, Wintersteiner	Reichstein	Kendall, Reichstein, Wintersteiner
Konst. Aufklärung			Butenandt, Ruzicka, Wettstein	Slotta	Reichstein	Reichstein
Partial-Synthese		Inhoffen	Butenandt, Wettstein	Butenandt, Fernholz		Sarett
Total-Synthese	Bachmann	Anner Miescher	Robinson *) Woodward **)	Robinson *) Woodward **)	Robinson *) Woodward **)	Robinson *) Woodward **) Sarett ***)

\*) Literatur siehe z. B.: L. F. Fieser u. M. Fieser: Natural Products Related to Phenanthrene, New York 1949. H. Letré u. H. H. Inhoffen: Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe, Stuttgart 1936.

\*) H. M. E. Cardwell, J. W. Cornforth, S. R. Duft, H. Holtermann u. R. Robinson, Chemistry a. Ind. 1951, 389.

\*\*) R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler u. W. M. McLamore, J. Amer. Chem. Soc. 73, 2403 [1951].

\*\*\*) L. H. Sarett, G. E. Arth, D. M. Lukes, R. E. Beyler, G. I. Poos, W. F. Johns u. J. M. Constantin, J. Amer. Chem. Soc. 74, 4974 [1952].

## 8. Vitamine

In Tabelle 8 sind die wichtigsten Vitamine nach der Reihenfolge der ersten Erkennung ihrer Wirkung geordnet. Frühe Befunde reichen bis weit ins letzte Jahrhundert hinein. Die Probleme waren durchaus ähnliche wie bei den Hormonen. Auch hier wurden höchste Anforderungen an chemische und biologische Technik gestellt. So ist es nicht verwunderlich, daß Isolierung, Konstitutionsaufklärung und Partial- bzw. Totalsynthese der Vitamine ungefähr in die gleiche Zeit fallen wie bei den Steroidhormonen.

<sup>16)</sup> J. Heer u. K. Miescher, Helv. Chim. Acta 30, 777 [1947].

darf sogar die lange Seitenkette, der Phytol-Rest (von K<sub>1</sub>) oder der Difarnesyl-Rest (von K<sub>2</sub>), ohne Schaden weggelassen werden<sup>16)</sup>. Diesem Befund kommt auch erhebliche praktische Bedeutung zu.

Ähnlich wie in der Doisy- bzw. Bisdehydrodoisyonsäure-Reihe Carboxyl-, Aldehyd- und Carbinol-Gruppen sich gegenseitig ersetzen können<sup>17)</sup>, gilt dies auch für das fettlösliche Vitamin A<sup>18)</sup> und für die Pantothenäure<sup>19, 20)</sup>.

<sup>16)</sup> H. J. Almquist, Physiol. Rev. 21, 194 [1941]. <sup>17)</sup> Loc. cit. <sup>18)</sup>

<sup>18)</sup> D. A. van Dorp u. J. F. Arens, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 65, 338 [1946]; J. F. Arens u. D. A. van Dorp, Nature [London] 157, 190 [1946]; N. A. Milas, U.S.-Pat. 2369157; J. Glover, T. W. Goodwin u. R. A. Morton, Biochem. J. 43, 109 [1948].

<sup>19)</sup> H. Pfaltz, Z. Vitaminforsch. 13, 236 [1943].

<sup>20)</sup> F. Bergel, A. L. Morrison, N. C. Hindley u. A. R. Moss, U.S.-Pat. 2372654 [1945].

Ferner ist beim Rattendermatitisfaktor  $B_6$ , dem Adermin oder Pyridoxin, die Carbinol-Gruppe in 4-Stellung des Pyridin-Ringes gegen die Aldehyd-Gruppe oder die Amino-methyl-Gruppe vertauschbar<sup>21, 22</sup>).

Abgesehen von der relativen Begrenztheit des konstitutiven Wirkungsfeldes der Vitamine führen überdies, besonders bei wasserlöslichen Faktoren und Wuchsstoffen, oft geringe Konstitutionsänderungen bereits zu antago-

reger des Milzbrandes, entdeckt worden war. 1856 legte *Semmelweis* seine Befunde bei der Übertragung des Kindbettfiebers vor, die nicht wenig zur Entwicklung der hier nicht näher behandelten Klasse der äußeren Antiseptica beitrugen. Ab 1861 folgten die grundlegenden Arbeiten *Pasteurs*.

Reger flossen die Ergebnisse erst seit Ende der siebziger Jahre. Die Entdeckung der Erreger der Amöbenruhr und

Tabelle 8. (Literaturangaben s. Tab. 9).

Vitamine *)													
	D <sub>2</sub>	H	A	B <sub>1</sub>	C	B <sub>2</sub>	E	Nicotinsäure- Amid	B <sub>6</sub>	B <sub>12</sub>	K	Pantothen- Säure	Fol-Säure
1838	●												
1863		●											
1881			●										
1893				●									
1903					●			■					
1913						●		○					
1922							●						
1925				○				●	●	●			
1930	○		◇		○				○		●	●	
1935	◇	○		◇	◇	◇	◇	◇	◇		◇	◇	
1940		◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇		◇	◇	◇
1945		◇											◇
1950										○			◇
●	Guerini	Liebig	Lumin	Eijkmann	Balle	Ostborne	Evans, Bishop	Goldberger, Lillie	Goldberger, Lillie	Minot, Murphy	Dam	Norris	Snell
○	Reerink, v. Wijk	Kögl	Holmes, Corbet	Jansen, Donath	Szent-Györgyi	Ellinger, Kuhn	Evans	Suzuki, Funk	Ohdake	Folkers <sup>2)</sup>	Dam, Karrer	Williams	Mitchell, Snell, Williams
◇	Windaus, Kuhn, Heilbron	du Vigneaud	Karrer	Williams, Grewe	Haworth, Michael	Karrer, Kuhn	Fernholz	Knight, Müller, Elvehjem	Kuhn, Folkers		Almquist, Daisy, Fieser	Williams	Stokstad, Subba Row <sup>2)</sup>
■	Windaus	Folkers	Kuhn, Morris	Williams	Reichstein, Haworth	Karrer, Kuhn	Karrer	Weidel	Kuhn, Folkers		Almquist, Daisy, Fieser	Folkers, Reichstein, Kuhn	Stokstad, Subba Row <sup>2)</sup>
● Erkennen der Wirkung    ○ Isolierung in reinem Zustande    ◇ Konstitutionsaufklärung    ■ Teilsynthese    ■ Totalsynthese													

nistischen Eigenschaften. Es entstehen sogenannte Antivitamine<sup>23</sup>), denen in der Therapie der Infektionskrankheiten wachsende Bedeutung zukommt. Antivitamine kennt man z. B. aus der B<sub>1</sub>-, B<sub>2</sub>-, C-, der Pantothen-säure- und der Folsäure-Reihe.

Wichtig ist ferner, daß eine Reihe von Vitaminen als Bestandteile von Cofermenten eine bedeutende biologische Rolle spielen. So ist z. B. die Pantothen-säure in das Coferment A eingebaut, das nach neueren Erkenntnissen in den biochemischen Aufbau vieler Verbindungen eingreift. Hierauf werden wir noch zurückkommen.

## 9. Chemotherapeutica und Antibiotica

Die Entwicklung auf diesem Gebiet steht in engstem Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkennung der Infektionserreger, von pathogenen Protozoen, Bakterien usf. Der Begriff Infektion wurde erst 1855 durch *Virchow* gefaßt, nachdem bereits 5 Jahre vorher *Anthrax*, als Er-

reger der Malaria, beide zu den Protozoen gehörend, beweist, daß die schon damals zur Behandlung dieser Krankheit dienenden Alkaloide, Emetin und Chinin, als die ersten Chemotherapeutica bezeichnet werden dürfen. Vioform fand erst viel später in Form des Entero-Vioform in der Therapie der Amöbenruhr Eingang. Rasch aufeinander folgte ab 1879 die Entdeckung zahlreicher pathogener Bakterien (Tabelle 10).

Die Entwicklung einer eigentlichen Chemotherapie blieb aber diesem Jahrhundert vorbehalten. Sie ist in eigentümlicher Weise mit der Einführung von Färbeverfahren in die bakterielle Technik unter Verwendung organischer Farbstoffe verbunden. 1881 beschrieb *Ehrlich* die Färbung von Bakterien mit Methyleneblau und 1884 benutzte *Gram* das *Ehrlichsche* Anilin-Wasser-Methylviolett-Gemisch zur Trennung „gram-positiver“ und „gram-negativer“ Bakterien. Der Gedanke lag nahe, die Farbstoffe dank ihrer Affinität zu den Infektionserregern auch zu deren Bekämpfung zu verwenden. Bereits 1891 zeigte *Ehrlich* die Wirksamkeit von Methyleneblau bei Malaria-Parasiten und 1907 konnten er sowie *Mesnil* und *Nicollé* diejenige von Trypan-Farbstoffen bei Trypanosomen nachweisen. Die Entdeckung anderer wirksamer Farbstoffe folgte. Besonderes Interesse erregte 1920 das Germanin, ein sulfoniertes

<sup>21)</sup> S. A. Harris, D. Heyl u. K. Folkers, J. biol. Chemistry 154, 315 [1944].

<sup>22)</sup> Die entspr. Carbonsäure, die Pyridoxinsäure, zeigt dagegen bei *Streptococcus lactis* R, *Lactobacillus casei* und Hefe keine Pyridoxin-Wirkung. J. W. Huff u. W. A. Perlzweig, J. biol. Chemistry 165, 345 [1944]; D. Heyl, J. Amer. Chem. Soc. 70, 3434 [1948].

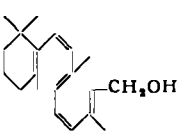
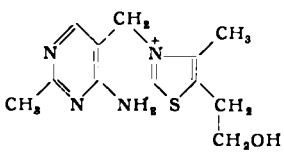
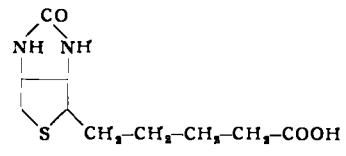
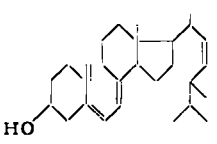
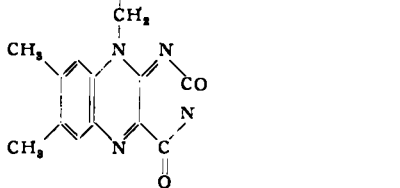
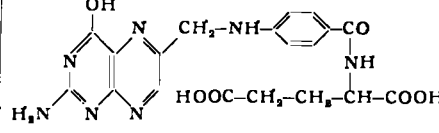
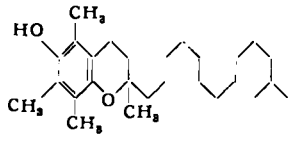
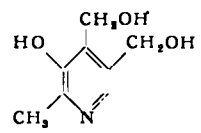
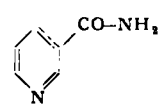
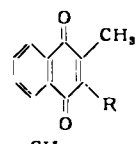
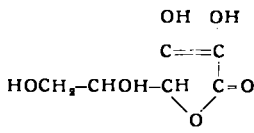
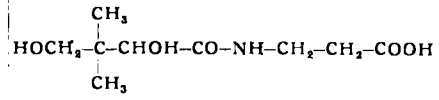
<sup>23)</sup> Vgl. D. W. Woolley: „A Study of Antimetabolites“, New York; Wiley; London: Chapman and Hall, 1952.

Tabelle 10. Chemotherapeutica\*)

	Malaria	Trypanosomenerkrankungen	Syphilis	Tuberkulose und Lepra	Andere Infektionskrankheiten
Vorgeschichte	1633 Chinarinde durch Jesuiten nach Spanien gebracht	Um 1850 As-Verb. bei Rindern	16. Jahrh.: Antimon und Quecksilber (Paracelsus)	1854 Chaulmoogra Öl (Mourat)	1850 Erreger d. Milzbrand, Anthrax (Davaïne u. Rayer) 1855 Kindbettfieber (Semmelweis) Erreger d. Amöbenruhr (Lösch, Koch 1883)
1880	Plasmodium entdeckt (Laveran)			Lepra (Hansen) TB-Bacillus entdeckt (Koch) Mäuseversuch (Koch)	Erreger d. Gonorrhoe (Neisser) Staphylococci (Pasteur) Pneumococci (Pasteur) Erreger d. Cholera (Koch) Coli-Bakterien (Escherich) Erreger d. Paratyphus (Gärtner, Archard et al.)
1890	Methylenblau wirksam (Ehrlich)		Antimon vorgeschlagen (Balzar)	Tuberkulin (Koch)	Yatren, Loretin (Claus) Erreger d. Pest (Jersin, Kitasato) Erreger d. Bangschen Krankheit (Bang) Erreger d. Dysenterie (Shiga) Vioform (Tavel u. Tomarkin)
1900	Mechanismus der Übertragung (Ross; Grassi et al.)	Trypanosoma gambiense (Forde, Dutton, Tierversuch: Laveran u. Mesnil) Atoxyl (Thomas u. Breint; Synth. 1863) Afridolviolet (Mesnil u. Nicolle) Trypanrot geg. Tryp. equinum (Ehrlich) Acriflavin (Ehrlich u. Benda)	Trepanoma pallidum (Schaudinn u. Hoffmann) Atoxyl (Ehrlich u. Berthelm) Salvarsan (Ehrlich, Berthelm, Hata) Neosalvarsan (Ehrlich)		Optochin (1. Heilerfolg b. Mäusepneumococci, Morgenroth u. Levy) Acriflavin (Browning u. Gilmour)
1910		Tryparsamid (Jacobs u. Heidelberger) Germanin (Mayer u. Zeiss; Synth. 1916 Formel: Fournéau 1924) Stovarsol (Fournéau et al.)			Rivanol (Morgenroth et al.)
1920	Plasmochin (Pamaquine, Schulzmann et al.)				
1930	Atebrin (Mauss u. Mietzsch)			Diaminodiphenylsulfon (Buttle et al.)	1. Heilerfolg m. Sulfonamid (Foerster) Prontosil (Domagk, Synth. 1932 Mietzsch u. Klarer) Sulfanilamid (Trefouel et al.; Synth. 1908 Gelmo) Sulfapyridin (May u. Baker) Sulfathiazol (M. Hartmann)
1940	Paludrin (Curd u. Rose Synth. 1944)	Propamidin Pentamidin (Ashley et al.)		Promin (Tyler) Promizol (Feldmann et al.) PAS (Lehmann) Conteben (Domagk et al.)	Sulfapyrimidine u. weitere heterocyclische Sulfanilamide
1950				Isonicotinsäurehydrazid (Grünberg u. Schnitzer, Domagk)	
	Pathogene Mikroorganismen, Bakteriolog. Methoden		Chemotherapeutica		
	<b>Methylenblau</b> <chem>CN(C)c1ccc2c(c1)nc3cc(N(C)C)nc3cc2</chem> <b>Plasmochin</b> <chem>CC1=CC=C2C(=C1)N(C)C(=O)N2</chem> <b>Atebrin</b> <chem>CC1=CC=C2C(=C1)N(C)C(=O)N2</chem> <b>Paludrin</b> <chem>CC1=CC=C2C(=C1)N(C)C(=O)N2</chem>	<b>Atoxyl</b> <chem>ONa[As](O)N</chem> <b>Trypanrot</b> <chem>[Na]O[S](=O)(=O)c1ccc(N=Nc2ccc(S(=O)(=O)[Na])cc2)cc1</chem> <b>Afridolviolet</b> <chem>[Na]O[S](=O)(=O)c1ccc(N=Nc2ccc(S(=O)(=O)[Na])cc2)cc1</chem> <b>Tryparsamid</b> <chem>ONa[As](O)N</chem> <b>Stovarsol</b> <chem>ONa[As](O)N</chem>	<b>Salvarsan</b> <chem>Oc1ccc(N)cc1As(=S)c2ccc(N)cc2</chem> <b>Neosalvarsan</b> <chem>Oc1ccc(N)cc1As(=S)c2ccc(N)cc2</chem> <b>Acriflavin</b> <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C2=CN</chem> <b>Germanin</b> <chem>[Na]O[S](=O)(=O)c1ccc(N=Nc2ccc(S(=O)(=O)[Na])cc2)cc1</chem> <b>Propamidin (x=3) Pentamidin (x=5)</b> <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C2=CN</chem>	<b>Diaminodiphenylsulfon</b> <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)c2ccc(N)cc2)cc1</chem> <b>Promin</b> <chem>[Na]O[S](=O)(=O)c1ccc(N=Nc2ccc(S(=O)(=O)[Na])cc2)cc1</chem> <b>Promizol</b> <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)c2ccc(N)cc2)cc1</chem> <b>PAS</b> <chem>NC(=O)c1ccc(S(=O)(=O)c2ccc(N)cc2)cc1</chem> <b>Conteben (Tibion)</b> <chem>NC(=O)c1ccc(S(=O)(=O)c2ccc(N)cc2)cc1</chem> <b>Isonicotinsäurehydrazid</b> <chem>NC(=O)c1ccc(S(=O)(=O)c2ccc(N)cc2)cc1</chem>	<b>Yatren, Loretin</b> <chem>NC(=O)c1ccc(S(=O)(=O)c2ccc(N)cc2)cc1</chem> <b>Vioform</b> <chem>NC(=O)c1ccc(S(=O)(=O)c2ccc(N)cc2)cc1</chem> <b>Optochin</b> <chem>NC(=O)c1ccc(S(=O)(=O)c2ccc(N)cc2)cc1</chem> <b>Prontosil</b> <chem>NC(=O)c1ccc(S(=O)(=O)c2ccc(N)cc2)cc1</chem> <b>Sulfanilamid</b> <chem>NC(=O)c1ccc(S(=O)(=O)c2ccc(N)cc2)cc1</chem> <b>Sulfapyridin (Dagenan)</b> <chem>NC(=O)c1ccc(S(=O)(=O)c2ccc(N)cc2)cc1</chem> <b>Sulfathiazol (Cibazol, Eleudron)</b> <chem>NC(=O)c1ccc(S(=O)(=O)c2ccc(N)cc2)cc1</chem>

\*) Literatur: E. O. Jordan u. W. Burrows: „Textbook of Bacteriology“, Philadelphia & London 1946; Th. S. Work u. E. Work: „The Basis of Chemotherapy“, London 1948; A. Burger: „Medicinal Chemistry“, New York & London 1951. Die Desinfektionsmittel sind in Tabelle 10 nicht berücksichtigt.

Tabelle 9. Vitaminformeln\*)

Fettlösliche Vitamine	Wasserlösliche Vitamine	
<b>A, <u>Axerophthol</u></b> 	<b>B<sub>1</sub>, <u>Aneurin, Thiamin</u></b> 	<b>H, <u>Biotin</u></b> 
<b>D<sub>2</sub>, <u>Calciferol</u></b> 	<b>B<sub>2</sub>, <u>Lactoflavin, Riboflavin</u></b> $\text{CHOH-CHOH-CHOH-CH}_2\text{OH}$ 	<b><u>Folsäure</u></b> 
<b>E, <u>α-Tocopherol</u></b> 	<b>B<sub>6</sub>, <u>Adermin, Pyridoxin</u></b> 	<b><u>Nicotinsäureamid</u></b> 
<b>K, <u>Phyllochinon</u></b>  $\text{K}_1 \text{ R: } -\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)_6\text{H}$ $\text{K}_2 \text{ R: } -(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)_2)_6\text{H}$	<b>C, <u>Ascorbinsäure</u></b> 	<b><u>Pantothensäure</u></b> 

\*) Literatur zu Tabellen 8 und 9. H. R. Rosenberg: Chemistry and Physiology of the Vitamins, Interscience Publ., New York, 1945.

<sup>1)</sup> E. L. Rickes, N. G. Brink, F. R. Koniuszy, Th. R. Wood u. K. Folkers, Science [New York] 107, 396 [1948].

<sup>2)</sup> E. L. R. Stokstad, Y. Subba Row u. Mitarb., Science [New York] 103, 667 [1946].

hochmolekulares Harnstoff-Derivat, in der Bekämpfung der Schlafkrankheit. In die Frühzeit dieses Jahrhunderts fällt auch die Erkennung der Wirkung gewisser Arsen-Derivate bei der Bekämpfung der durch Trypanosomen wie von Spirochäten hervorgerufenen Krankheiten. Eine besondere Ruhmestat bedeutete 1920 die Entdeckung des Salvarsans durch Ehrlich als wirksamstes Mittel gegen die Syphilis.

Auf dem Gebiet der Malaria konnte 1897 der Mechanismus ihrer Übertragung aufgedeckt werden, aber erst viel später gelangen mit der Einführung des Plasmochins (1924) und des Atebrins (1933) die ersten Fortschritte über das althergebrachte Chinin. Die energische Suche nach weniger giftigen Verbindungen führte schließlich 1946 mit der Entdeckung des Paludrins, eines Biguanid-Derivats, zu einem weiteren Erfolg.

Auf dem Gebiete der bakteriellen Infektionskrankheiten waren die Fortschritte lange Zeit gering. Optochin und die Acridin-Farbstoffe bedeuteten nur Teilerfolge. Erst 1935 wurde der Bann durch die Einführung der Sulfonamide gebrochen. Der früheste Vertreter dieser Reihe, das Prontosil, wurde von Mietzsch und Klarer hergestellt und von Domagk geprüft. Tréfouel gelang der Nachweis, daß der wirksame Teil des Prontosils das Sulfanilamid ist.

Diese Erkenntnis führte zu einer intensiven Bearbeitung der Sulfanilamid-Derivate, wobei die heterocyclischen Verbindungen rasch eine große Bedeutung gewannen (Sulfa-pyridin, Sulfathiazol, die heute viel gebrauchten Sulfa-pyrimidine und andere).

Gehörten die bisherigen Chemotherapeutica im wesentlichen zur Klasse der synthetischen Heilmittel, so traten mit der Entdeckung des Penicillins (1939/40) die Naturstoffe wieder mehr in den Vordergrund, erschloß doch die Isolierung des Penicillins aus Schimmelpilzen eine ganz besonders ergiebige Quelle für Chemotherapeutica. In rascher Folge wurde eine Reihe weiterer Antibiotica entdeckt. Wie aus Tabelle 11 hervorgeht, springt übrigens auch hier die lange Latenzzeit in die Augen, sind doch seit dem ahnenden Ausspruch Pasteurs „... grandes espérances au point de vue thérapeutique ...“<sup>24)</sup> bis zu den ersten klinischen Ergebnissen mit Penicillin 64 Jahre verflossen. Die Antibiotica erwecken das Interesse des Chemikers dank ihrer eigenartigen chemischen Struktur. So zeigt das Penicillin das in der Natur sonst nirgends anzutreffende Lactam-Vierringsystem, kondensiert mit einem Schwefel-haltigen Fünfring. Aureomycin und Terramycin

<sup>24)</sup> Zitiert nach H. W. Florey, E. Chain et. al., „Antibiotics“, Oxford University Press, 1949, S. 4.

Tabelle 11. Antibiotica\*)

- 1877 Pasteur: Antagonismus unter Mikroben („... grandes espérances au point de vue thérapeutique ...“)
- 1885 Chemischer Körper für Bakterienhemmung verantwortlich gemacht (Babès)
- 1889 Begriff „Antibiose“ (Vuillemin). Kulturen von *Bac. pyocyaneus* schützen Tiere gegen Anthrax (Bouchard)
- 1896 Erstes Antibiotikum aus *Penicillium brevis* „Mycophenolsäure“ (Gosio)
- 1897 Antibiotische Wirkung von *Penicillium glaucum* gegen *E. coli* und *E. typhosa* im Tierversuch (Duchesne)<sup>1)</sup>
- 1899 Pyocyanase (Emmerich u. Löw). Lokalbehandlung von Infektionen mit Kulturflüssigkeit von *B. pyocyaneus* (Honi u. Bukowsky)
- 1903 Alkohollöslicher Stoff aus Kokken-Kultur, in vitro wirksam gegen Anthrax und Staph. aureus, Tierversuch aber negativ (Lode)
- 1907 Thermostabile Substanz aus *Bac. subtilis* mit lytischer Wirkung gegen zahlreiche pathogene Organismen (Nicolle)
- 1913 Kulturfiltrat von *Aspergillus fumigatus* bei Tbc. am Menschen verwendet (Vaudremer)

64 J.

- 1925 „Sentocym“ Handelspräparat aus *B. mycolides*-Kultur (H. Much)
- 1929 Penicillin (Fleming). Rohe Kulturflüssigkeit von *Penicillium notatum*
- 1932 Penicillin auf künstlichem Nährboden erzeugt. Mit Äther extrahiert. „Labile Substanz“, deren Untersuchung nicht weiterverfolgt wird (Clutterbuck, Lovell, Raistrick)

12 J.

- 1939 } Penicillin-Isolierung (Florey, Chain).  
1940 }
- 1941 Erste klinische Resultate mit Penicillin
- 1944 Streptomycin (Waksman)
- 1946 Bacitracin
- 1947 Chloromycetin
- 1948 Aureomycin
- 1949 Neomycin<sup>2)</sup>
- 1950 Terramycin<sup>3)</sup>

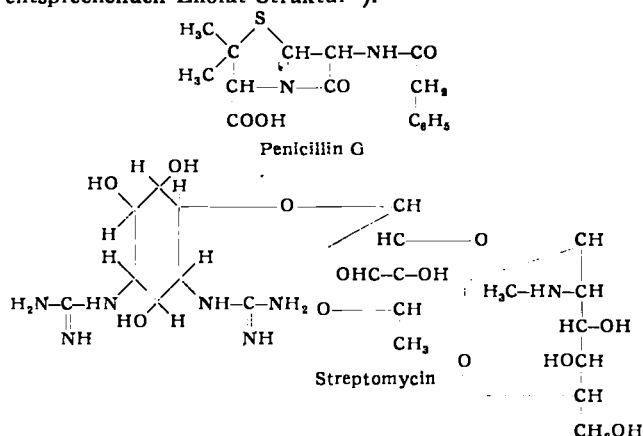
\*) Literatur siehe z. B.: H. W. Florey, E. Chain et al.: „Antibiotics“, Oxford: University Press, 1949.

<sup>1)</sup> E. Duchesne, Concurrence vitale chez les microorganismes. Thèse, Lyon 1897; vgl. F. W. Rieppell, Dtsch. med. Wschr. 78, 442 [1953].

<sup>2)</sup> S. A. Waksman u. H. A. Lechevallier, Science [New York] 109, 305 [1949].

<sup>3)</sup> A. C. Finlay, J. H. Kane et al., ebenda 111, 85 [1950].

gehören zur Klasse der Tetracycline, einem linear anellierten Vierringsystem mit einer 4fachen  $\beta$ -Keton- bzw. der entsprechenden Enolat-Struktur<sup>25)</sup>.



Streptomycin, ein eigenartiges Guanidin-Derivat, brachte einen ersten großen Erfolg auf dem Gebiete der Tuberkulose. Inzwischen machen ihm aber einfachere Verbindungen, wie z. B. p-Aminosalicylsäure<sup>26)</sup>, Thiosemicarbazone wie Conteben und insbes. das Iso-nicotin-

<sup>25)</sup> F. A. Hochstein et al. u. R. B. Woodward, J. Amer. Chem. Soc. 74, 3708, 4976 [1952]; Formeln siehe diese Ztschr. 65, 146 [1953].

<sup>26)</sup> J. Lehmann, Nordisk Med. 33, 140 [1947].

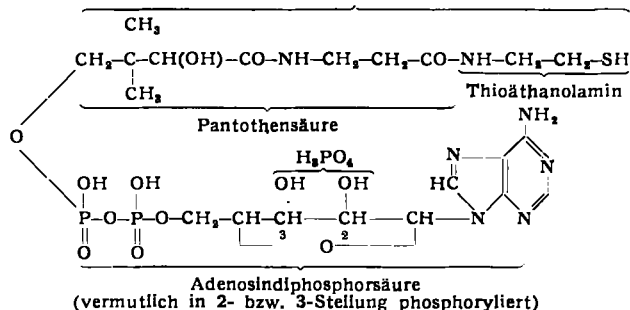
säurehydrazid<sup>27)</sup> (Rimifon, Neoteben), den Rang streitig, wie ja auch die Sulfonamide sich in ihrer antibakteriellen Wirkung mit den Antibiotica mindestens teilweise überdecken. Es ist noch nicht abzusehen, ob schließlich Natur- oder Kunstprodukte auf den verschiedenen Gebieten der Chemotherapie den Sieg davontragen werden.

## 10. Aktive Essigsäure

Vor zwei Jahren diskutierten wir die Möglichkeit, daß Sterine und Polyterpene, die beide nebeneinander, z. B. im Wollfett, aber auch in vielen Pflanzen vorkommen, biochemisch nach dem gleichen Schema synthetisiert werden<sup>28)</sup>. Essigsäure und ihr Kondensationsprodukt, die Acetessigsäure, scheinen als Aufbaustoffe eine wichtige Rolle zu spielen, wie auch aus zahlreichen Tracer-Versuchen hervorgeht. Dabei reagiert die Essigsäure nicht als solche, sondern in einer aktivierten Form. Nach F. Lynen<sup>29)</sup> ist aktivierte Essigsäure identisch mit Coenzym A-S-acetat. Coenzym A, dem nach Snell, Lipmann und Baddley<sup>30)</sup> die in Tabelle 12 wiedergegebene Formel zukommt, ist seinerseits eine Verbindung der Pantothenensäure mit Thioäthanolamin und einer in 2- oder 3-Stellung phosphorylierten Adenosin-diphosphorsäure. Die Thioester-Bindung verleiht dem Coenzym A-acetat einen hohen Energieinhalt und damit auch die bedeutende Aktivität.

Tabelle 12. Coenzym A

nach Snell, Lipmann und Baddley

Pantethein (*Lactobacillus bulgaricus* Faktor)

„Aktivierte Essigsäure“ = Coenzym A-acetat (F. Lynen)

Acyliertes Coenzym A spielt bei vielen biochemischen Reaktionen eine Rolle<sup>31)</sup>, so insbes. im Laufe des Krebs-Cyclus beim Aldol-artigen Aufbau der Citronensäure aus Oxalessigsäure und Essigsäure (Tabelle 13), bei dem nach neuesten Ergebnissen einem weiteren Faktor, dem „kondensierenden Enzym“, eine wichtige zusätzliche Funktion zukommt<sup>32)</sup>. Ganz in derselben Weise könnte man sich die Bildung von  $\beta$ -Oxy-buttersäure und  $\beta$ -Oxy-isovaleriansäure aus Acetaldehyd (bzw. Brenztraubensäure) und Aceton (bzw. Acetessigsäure) vorstellen. Die  $\beta$ -Oxy-buttersäure könnte durch Dehydrierung in Acetessigsäure und unter CO<sub>2</sub>-Verlust in Aceton über-

<sup>27)</sup> Vgl. Redaktionsnotiz in J. Amer. Med. Assoc. 148, 1034 [1952]. E. Grünberg u. R. J. Schnitzer, Quart. Bull. Sea View Hospital 13, 3 [1952]; H. A. Offe, W. Siefken u. G. Domagk, Naturwiss. 39, 118 [1952].

<sup>28)</sup> K. Miescher u. P. Wieland, Helv. Chim. Acta 33, 1847 [1950].

<sup>29)</sup> F. Lynen, E. Reichert u. L. Rueff, Liebigs Ann. Chem. 574, 1 [1951].

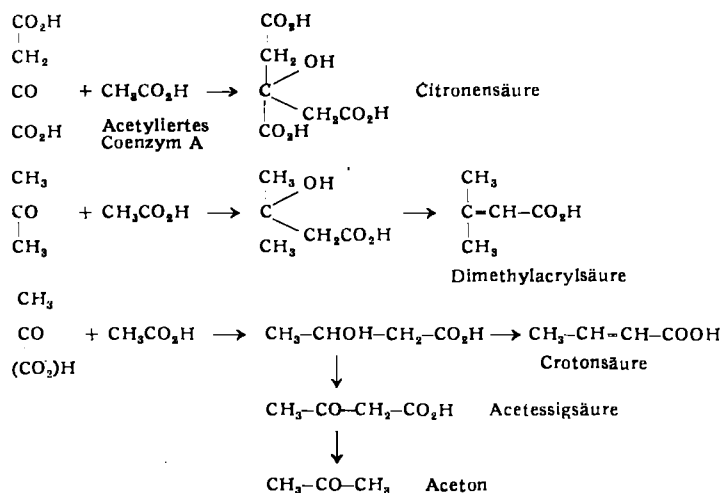
<sup>30)</sup> G. M. Brown, J. A. Craig u. E. E. Snell, Arch. Biochem. 27, 473 [1950]; J. Baddley u. E. M. Thain, Chem. & Ind. 1951, 337; J. chem. Soc. [London] 1951, 2253; J. D. Gregory, G. D. Novelli u. F. Lipmann, J. Amer. Chem. Soc. 74, 854 [1952].

<sup>31)</sup> Siehe z. B. H. Holzer, diese Ztschr. 64, 248 [1952].

<sup>32)</sup> S. Ochoa, J. R. Stern u. M. C. Schneider, J. biol. Chemistry 193, 691 [1951]. Die Reaktion führt eventuell über ein Thiohalb-acetal und das Enzym spielt eine ähnliche Rolle wie die  $\beta$ -Keto-Thiolase von F. Lynen und Mitarbeitern beim Auf- und Abbau der Fettsäuren; siehe die kürzlich erschienene Mitteilung in dieser Ztschr. 64, 687 [1952].

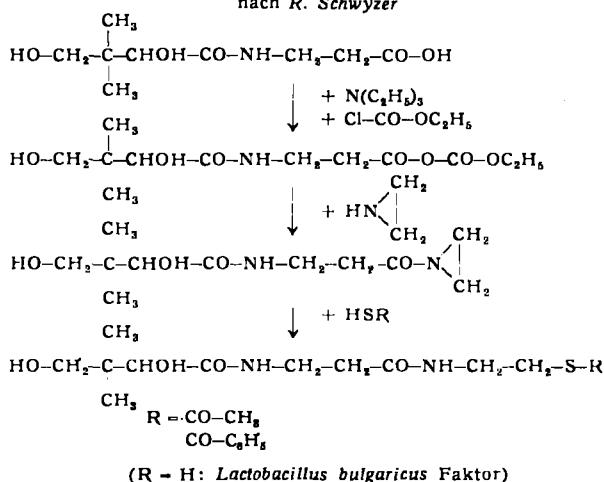
gehen. Dehydratisierung von  $\beta$ -Oxybutter- und  $\beta$ -Oxyisovaleriansäure würde aber zu Crotonsäure einerseits, Dimethyl-acrylsäure andererseits führen. Diese Säuren mögen als Analoga des Butadiens und Isoprens gelten.

Tabelle 13. Kohlenstoffverkettung mit „aktivierter Essigsäure“  
(Coenzym A-acetat)



Es ist nun R. Schwyzer<sup>33)</sup> soeben gelungen, einen wesentlichen Teil des Coenzym A, das sogenannte Pantethein, das in der Hefe, in der Milch usw. vorkommt und ein wichtiger Wachstumsfaktor für den *Lactobacillus bulgaricus* darstellt<sup>34)</sup>, über Acyl-Derivate in einfacher Weise aus Pantotheinsäure aufzubauen (Tabelle 14). Die acylierten Pantetheine bilden wie das komplexere acylierte Coenzym A hochaktive Verbindungen<sup>35)</sup>.

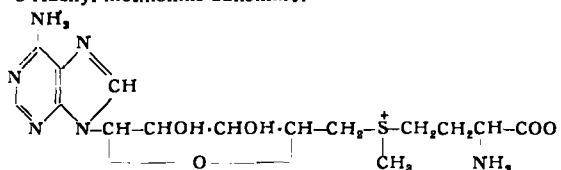
Tabelle 14. Synthese von Acyl-pantetheinen  
nach R. Schwyzer



<sup>33)</sup> R. Schwyzer, *Helv. Chim. Acta* 35, 1903 [1952]; zur Publikation.

<sup>34)</sup> E. E. Snell, A. M. Brown, V. J. Peters, J. A. Craig, E. L. Wittle, J. A. Moore, V. M. McGlohon u. O. D. Bird, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 5349 [1950]; Th. Wieland u. E. Bokelmann, *Naturwiss.* 38, 384 [1951]; J. Baddiley u. E. M. Thain, *J. chem. Soc. [London]* 1952, 800.

<sup>35)</sup> Man vergleiche übrigens das „aktivierte“ Methionin, das einen Transmethylierungsfaktor darstellt und dem nach G. L. Cantoni, *J. Amer. Chem. Soc.* 74, 2942 [1952], die Struktur eines S-Adenyl-methionins zukommt:



## Schluß

Es bedarf keiner weiteren Beispiele, um zu begreifen, warum bei den Heilmitteln ein entscheidender Fortschritt erst so spät erreicht wurde. Die anfangs des 15. Jahrhunderts aufgestellte Forderung des *Paracelsus*, daß mit reinen Prinzipien zu arbeiten sei, ließ sich erst verwirklichen, als die Chemie, insbes. die organische, einen hohen Stand erreicht hatte, und der Fortschritt in der Chemie ist wiederum enge mit demjenigen der Physik und der physikalischen Technik verbunden. Ganz entscheidender Anteil kommt aber den biologischen Wissenschaften zu. Auch hier war eine lange Entwicklung erforderlich, bevor sich die noch jungen Wissenschaften der Pharmakologie, der Endokrinologie, der Bakteriologie usw. ihrer Ergebnisse zur Ausarbeitung geeigneter Testmethoden bedienen konnten.

Zweifelloos befinden wir uns erst am Beginn einer überaus fruchtbaren Periode, denn viele wichtige Probleme sind noch ungelöst. Was die Chemie anbetrifft, so wird sie von der eben einsetzenden Erkennung biosynthetischer Vorgänge sicherlich machtvolle Impulse empfangen. Ja es wird vielleicht binnen kurzem eine ganz neue Chemie geschrieben werden müssen. Die moderne Tracer-Methode wirkt hierbei als Schrittmacher. Es braucht aber viel kritischen Sinn, ihre Ergebnisse zu deuten, stehen doch offenbar der Zelle verschiedenartige Wege offen, um an ein und dasselbe Ziel zu gelangen, was ja auch bei dem heterogenen Nahrungsangebot erforderlich erscheint.

Die Kenntnis über die Wirkungsweise der Arzneimittel befindet sich durchaus in den Anfängen. Auch hier gilt es noch erhebliche Arbeit zu leisten, bevor es möglich sein wird, die Wirkung der chemischen Verbindungen aus ihrer Konstitution eindeutig vorauszusagen und so eine gezielte Heilmittelsynthese zu treiben. Daß im übrigen große therapeutische Probleme der Lösung harren, wissen wir alle. Ich nenne etwa die Virus-Krankheiten und den Krebs. Neuerdings, mit der Überalterung der Bevölkerung, tritt immer mehr auch das Studium der Alterserscheinungen in den Vordergrund. Ein verlängertes Leben ist nur dann erstrebenswert, wenn die Funktionstüchtigkeit erhalten bleibt. Eine ausgedehnte Grundlagenforschung ist hier erforderlich, wie ja eine solche überhaupt das Fundament und die Voraussetzung jedes bedeutenden Fortschritts bleibt.

Zum Schluß möge noch eine allgemeine Betrachtungsweise unsere Ausführungen schließen. Die Pharmakologie versucht ihre Tests naturgemäß unter möglichst einfachen Bedingungen, am liebsten an isolierten Organen vorzunehmen, um zu möglichst klaren, quantitativen Aussagen gelangen zu können. Sie wendet sich damit an das biologische Geschehen im wesentlichsten auf seiner untersten Stufe. Der Mensch unterscheidet sich aber vom Tier gerade durch seine höheren Funktionen. Eine Pharmakologie auf gehobener Stufe hat also den Einfluß der Arzneimittel auf den Menschen als Ganzes zu betrachten. Hier reicht aber das Tierexperiment nicht aus, und andere Methoden haben ergänzend hinzuzutreten. Gerade aus Versuchen mit Hormonen wissen wir, wie sehr diese auch das psychische und geistige Verhalten des Menschen zu beeinflussen vermögen.

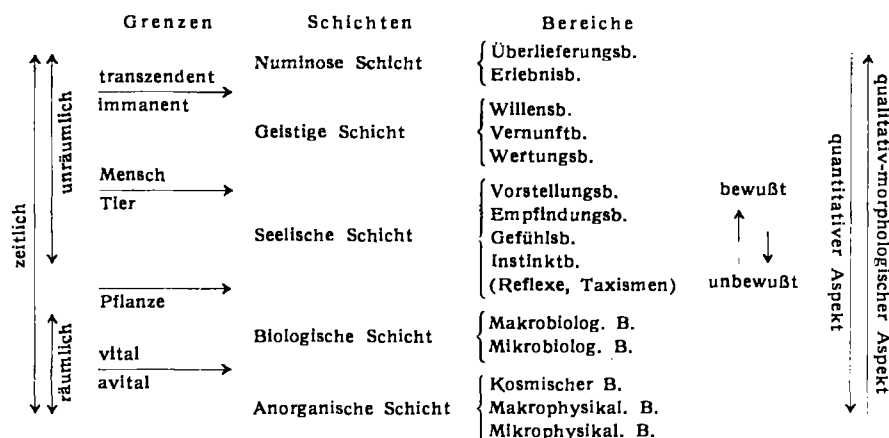
Die neuere Forschung, sie geht insbesondere auf den kürzlich verstorbenen Philosophen *Nicolai Hartmann*<sup>36)</sup> zurück, hat gezeigt, daß die menschliche Wirklichkeit einen eigenartigen strukturellen Aufbau aufweist. Tabelle 15 will versuchsweise die „natürliche“<sup>37)</sup> Architektur

<sup>36)</sup> *Nicolai Hartmann*: „Der Aufbau der realen Welt“, Walter de Gruyter & Co., Berlin 1940.

<sup>37)</sup> Der Ausdruck „natürlich“ ist cum grano salis zu verstehen. Jede Einteilung, die das Ineinander auseinanderlegt hat etwas Künstliches an sich, und allenthalben begegnet man Grenzübergängen.

tonik der Wirklichkeit bzw. unserer Erfahrungswelt darstellen. Darnach sind fünf Schichten zu unterscheiden, wobei die oberen auf den unteren ruhen und sie zur Voraussetzung haben. Die einzelnen Schichten sind wieder in sich, teils nach der Breite, teils nach ihrer Tiefe strukturiert.

Tabelle 15. Natürliches System der Wirklichkeit



Ganz allgemein kann zwischen einem mehr qualitativ-morphologischen und einem mehr quantitativen Aspekt innerhalb der einzelnen Schichten unterschieden werden, wobei die Bedeutung des Quantitativen nach oben rasch abnimmt, die des Qualitativen aber zunimmt. Eine jede Schicht zeigt die ihr eigenen Beziehungen und Gesetz-

mäßigkeiten, und doch stehen sie wieder alle in einem sinnvollen Zusammenhang und schließen sich zu einem Ganzen. Hierauf soll andernorts näher eingetreten werden.

Es gibt nun Wissenschaften, die zunächst nur für eine Schicht zuständig sind, wie die Chemie, die Physik, die Biologie, die Psychologie und die sog. Geisteswissenschaften. Die Medizin umfaßt aber den biologischen und den psychologischen Bereich, ja erstreckt sich weit in den geistigen hinauf, und dasselbe gilt sinngemäß auch für eine umfassend gedachte Pharmakologie. Ich glaubte, an dieser Stelle auf diese Dinge hinweisen zu müssen, sind sie doch zu wenig bekannt. Hier tut sich eine bedeutsame Entwicklung auf, deren Reichweite noch gar nicht abzumessen ist.

Das Ergebnis dieser Betrachtungen mag in der Feststellung gipfeln, daß wir auf dem Gebiete der Heilmittel nicht etwa am

Ende einer langen Entwicklungsreihe stehen, sondern daß sich hier alles noch im Umbruch befindet.

*Allen Mitarbeitern, die mir bei der Sammlung des Materials an die Hand gegangen sind, insbesondere Herrn Dr. A. Marxer, möchte ich hier meinen besten Dank aussprechen.*

Eingeg. am 16. März 1953

[A 490]

## Fortschritte der Spektralanalyse von Kupfer und Kupferlegierungen seit 1940<sup>\*)</sup>

Von Dr. GERD MAASSEN, Hamburg  
Norddeutsche Affinerie, Hamburg

Es wird an Hand der heute zugänglichen Literatur eine Übersicht über die Spektralanalyse von Reinkupfer, Rohkupfer, Messing, Bronzen und Rotguß gegeben<sup>1-3)</sup>.

### I. Kupfer

In den Jahren von 1940 bis 1945 befaßten sich von 1044 Arbeiten<sup>4)</sup> über Spektralanalyse nur 5 mit Kupfer und 32 mit Kupferlegierungen, und auch in den Fortschrittsberichten über Emissionsspektroskopie für 1946 bis 1949<sup>5)</sup> und 1950/51<sup>6)</sup> sind keine Arbeiten über Kupfer oder Kupferlegierungen erwähnt.

Diese unfaßbare Vernachlässigung des Kupfers ist nicht etwa darauf zurückzuführen, daß die Spektralanalyse des Kupfers bereits vor 1940 abgeschlossen gewesen wäre oder ein unmittelbares Interesse hierfür nicht vorläge. Es wäre im Gegenteil außerordentlich begrüßenswert, wenn die umständliche und langwierige chemische Bestimmung der Verunreinigungen des reinen Kupfers durch ein einfaches

und schnelles spektralanalytisches Verfahren abgelöst werden könnte. So muß die Ursache wohl in Schwierigkeiten der Materie selbst zu suchen sein.

Die bevorzugte und am besten durchentwickelte Anregungsart für die quantitative Spektralanalyse war und ist auch heute noch die Funkenanregung. Nun sind im reinen Kupfer mit mehr als 99,9% Cu die Gehalte an Verunreinigungen so klein, in der Größenordnung von höchstens tausendstel Prozenten, daß die Funkenanregung hierfür nicht ausreicht.

Auch der Abreißbogen hilft nicht weiter. Wenn H. Moritz<sup>7)</sup> schreibt, daß in seinem Laboratorium Kupfer (und Kupferlegierungen) „uneingeschränkte Domäne des Abreißbogens“ seien, so handelt es sich wohl um Kupfer geringerer Reinheit, beispielsweise um As- oder Ni-haltiges Kupfer<sup>8)</sup>.

Für die quantitative Silber-Bestimmung im Kupfer wendet de Boer<sup>9)</sup> den Abreißbogen an und untersucht das Verhalten von Ag- und Cu-Linien sowohl des Abreißbogens wie auch des Funkens.

<sup>\*)</sup> Aus einem Vortrag auf der Tagung des Zentrallausschusses für Spektrochemie und angewandte Spektroskopie am 2. 10. 1952 in Bad Neuenahr.

<sup>1-3)</sup> Benutzte Spezialzeitschriften sind: 1) Applied Spectroscopy, 6 [1952], 2) H. Someren, Spectrochemical Abstr., Vol. 3, 1940/45, Verlg. Hilger u. Watts, London 1947. 3) Spectrographer's News Letter, Verlg. Appl. Res. Labor. Glendale, USA.

<sup>4)</sup> F. Scribner u. W. F. Meggers: Index to the Literature of Spectrochemical Analysis, Part. II, 1940/45. A.S.T.M., Philadelphia 1947.

<sup>5)</sup> F. W. Meggers, Emissionsspektroskopie 1946/49, Analyt. Chemistry 21, 29/31 [1941].

<sup>6)</sup> F. W. Meggers, Emissionsspektroskopie 1950/1, ebenda 24, 23/27 [1952].

<sup>7)</sup> H. Moritz, Spektralanalyt. Metallunters. im Betrieb, Metallk. 33, 341/6 [1941].

<sup>8)</sup> H. Moritz: Spektrochem. Betriebsanalyse, Stuttg. 1946.

<sup>9)</sup> F. de Boer, Spektralanalyse mit dem Abreißbogen, Rec. trav. chim. Pays-Bas 60, 5/12 [1941].