

ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

65. Jahrgang · Nr. 11 · Seite 273–312 · 7. Juni 1953

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

Heilmittel im Fortgang der Wissenschaft

Von Dr. sc. techn., Dr. med. h. c., Dr. rer. nat. h. c. K. MIESCHER¹⁾ 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 Zusammenhangs 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 weiter 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 *Liebigs* 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* 1817²⁾ 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 α -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).

¹⁾ Vortragen in Freiburg i. Br. anlässlich der Überreichung des Ehrendoktordiploms am 18. Juli 1952.

²⁾ 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 dar³⁾.

Tabelle 1

Alkaloide *)														
	Morphin $C_{17}H_{21}O_3N$	Strychnin $C_{21}H_{22}O_2N_2$	Chinin $C_{20}H_{24}O_2N_2$	Coniin $C_8H_{17}N$	Nicotin $C_{10}H_{14}N_2$	Atropin $C_{17}H_{23}O_3N$	Papaverin $C_{20}H_{21}O_6N$	Cocain $C_{17}H_{21}O_4N$	Eserin $C_{15}H_{21}O_2N_3$	Ephedrin $C_{10}H_{15}ON$	Yohimbin $C_{21}H_{26}O_3N_2$	Ergotamin $C_{33}H_{35}O_5N_5$	Lobelin $C_{22}H_{27}O_2N$	Tubocurarin $C_{36}H_{41}O_6N_2^{**}$
1810	○	○	○											1810
1820	○	○	○											1820
1830			○	○		○								1830
1840							○							1840
1850								○						1850
1860								○	○					1860
1870														1870
1880			◇	■		◇								1880
1890			◇	■	◇	◇								1890
1900			◇	■	◇	◇								1900
1910		◇			■			◇						1910
1920	◇						◇	■		○	○			1920
1930							◇	■	◇	◇		◇		1930
1940		◇	■											1940
1950	■								◇					1950
	○	Ser-türner	Pelletier u. Caventau	Die-secke Posselt u. Reimann	Mein Geiger Hesse	Merck	Nie-mann	Vee Nagai ⁴⁾	Spiegel	Stoll	Wie-land	King		
	◇	Schöpf	Wood-word ²⁾	Rabe Hof-mann	Pinner Will-stötter	Gold-schmiedt	Will-stötter	Banger Robinson	Schmidt	Banger	Stoll ⁵⁾	Wie-land	King	
	■	Gates u. Tschudi ¹⁾	Wood-ward	Laden-Pictet	Will-stötter	Pictet	Will 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]. ⁵⁾ W. N. Nagai, J. Pharm. Soc. Japan 129, 109 [1892].

³⁾ Posselt u. Reimann, Gelgers Magazin Pharmaz. 23, 146 [1828]. ⁶⁾ 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.

¹⁾ J. M. Müller, E. Schlittler u. H. J. Bein, Experientia 8, 338 [1952]; H. J. Bein, ebenda 9, 107 [1953].

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.

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-chinolincarbonsäure 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 Güthzeit erstmals gewonnen worden. Die Jahrhundertwende

Tabelle 2. Einige biologische Daten*

(Fortsetzung von Tabelle 2)

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

*) 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. Murralt: Einführung in die prakt. Physiologie, Springer, Berlin [1943]. — H. Rein: Einführung, in d. Physiologie des Menschen, 9. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg [1948]. — K. E. Rotkschuh: Entwicklungsgeschichte physiolog. Probleme, Urban u. Schwarzenberg, München/Berlin [1952].

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

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

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 Priscol und Regitin, beides Imidazoline, während das Dibenamin, ein Verwandter des Stickstoffenfogases, wegen beschränkter Verträglichkeit nur vorübergehend Interesse fand. Große Bedeutung erlangten in den letzten Jahren bei der Behandlung allergischer Erkrankungen die Antihistammina, wie Antergan, Antistin, Pyribenzamin, Benadryl, Thephorin usf.

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 ausgesprochenem Maße kommt diese Wirkung auch dem Pendiomid, einem diquatären Diäthylen-triamin, zu.

Zu einer ganz neuen Klasse gehören das Apresolin und das Neprosol, Mono- und Dihydrazino-Derivate der Phthiazin-Reihe⁴). Sie rufen langdauernde Blutdrucksenkung

⁴) 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 *)									
	1880	1890	1900	1910	1920	1930	1940	1950	1960
Antipyretica	Solycylsäure-Typus	* Salicyls. b. Pheuma (Synth. 1853)		Aspirin (Synth. 1853)					
	Pyrazolone	Antipyrin (Synth. 1853)		Pyramidon					
Analgetica	Acetanilid-Typus		* Phenacetin						
	Phenylcinchonins.-T.		Antifebrin (Synth. 1853)		Atophan				
Hypnotica	Disulfone		* Sulfonal						
	Cyclische Amide	Barbiturs. Hydantoin	Veronal (Synth. 1882)		Luminal **				
Anticonvulsiva	Oxazolidone				Nirvanal **			Dilantin [†]	
	Aliphat. Amide							Propazon [‡]	
Laxantia	Harnstoffe		* Neuronal						
	Urethane		Bromural [§]	Adolin **					
Analeptica			Urethan	Hedonal **			Volntal		
Sympathico-lytica	Triphenylmethan-T.		Phenolphthalein (Synth. 1877)		Isacen **				
	Diakylamid-Typus				Coramin **				
Antihistaminica	Tetrazol-Typus				Cardiazol **				
	Benzodioxan-Typus						* Prasympal [§]		
Ganglienblockierende Stoffe	Imidazoline					Priscol [§]	Regitin [§]		
	Halogenalkylamine							Dibenamin [§]	
	Diamin-Typus					Antergan [§]	Phenergan [§]		
	Diphenylcorbinol-T.					Pyribenzamin [§]	Antistin [§]		
	Pyridinden-Typus						Behadryl [§]		
	Ammoniumsalze	Qual			(Synth. 1851) Teo (C ₂ H ₅) ₄ N [§]	Pendiomid [§]			
					Hexamethonium (Synth. 1910) [§]				

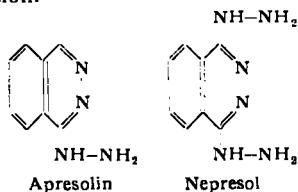
*) Die Registrierung der Pharmaka erfolgte nach der frühesten uns zugänglichen Erwähnung ihrer therapeutischen Wirkung. Üblicherweise diente hierzu die erste biologische Publikation; sind aber chemische Publikationen oder Patente verwendet worden, so ist dies durch ein oder zwei Kreuzchen in der Tabelle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

Für die Literatur bis 1930 vergleiche: S. Frankel, 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.

- 1) J. Frost, J. Mental Sci. 85, 976 [1939]; H. Blitz, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 1379 [1908].
- 2) R. W. Staughton, J. Amer. Chem. Soc. 63, 2376 [1941].
- 3) E. Fourneau u. D. Bovet, Arch. int. Pharmacodyn. 46, 178 [1933].
- 4) M. Hartmann u. H. Isler, Arch. exp. Pathol. 192, 141 [1939].
- 5) E. Urech, A. Marxer u. K. Miescher, Helv. Chim. Acta 33, 1386 [1950]; S. P. 268686 vom 31. 1. 1947.
- 6) M. Nickerson, L. S. Goodman u. G. Nomaguchi, J. Pharmacol. 89, 167 [1947]. Synthese: O. Eiseleb, U.S.P. 1949247 vom 27. 2. 1934.
- 7) B. N. Halpern, Arch. intern. Pharmacodyn. 68, 339 [1942].
- 8) R. L. Mayer, C. P. Huttner u. C. R. Scholz, Science [New York] 102, 93 [1945].

- 9) R. Meier u. K. Bucher, Schweiz. Med. Wschr. 76, 294 [1946]. E. Urech, A. Marxer u. K. Miescher, Helv. Chim. Acta 33, 1386 [1950].
- 10) B. N. Halpern u. R. Ducrot, C. r. Soc. Biol. 140, 361 [1946].
- 11) E. R. Loew, M. E. Kaiser u. V. Moore, J. Pharmacol. 83, 120 [1945].
- 12) G. Lehmann, L. O. Randall u. E. Hagan, Arch. Intern. Pharmacodyn. 78, 253 [1949].
- 13) G. H. Acheson u. S. A. Pereira, J. Pharmacol. 87, 273 [1946]; A. W. Hoffmann, Liebigs Ann. Chem. 78, 256 [1851].
- 14) W. D. M. Paton u. E. J. Zaimis, Nature [London] 182, 810 [1948]; Brit. J. Pharmacol. 4, 381 [1949]; J. v. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 2861 [1910].
- 15) H. J. Bein u. R. Meier, Experientia 6, 351 [1950]. A. Marxer u. K. Miescher, Helv. Chim. Acta 34, 924 [1951]. S. P. 284212 vom 15. 2. 1949.

hervor und finden besonderes Interesse in der Bekämpfung der Hypertonie.



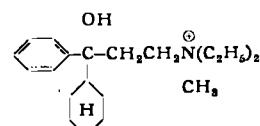
In Tabelle 3 konnten nur einige der wichtigsten frei erzeugten Heilmittel Berücksichtigung finden. Die Zahl der wirksamen Grundtypen ist in Anbetracht der besonders seit der ersten Hälfte unseres Jahrhunderts von ungezählten Laboratorien geleisteten Arbeit auffällig gering. Allerdings bildeten manche 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 Alkalioide 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 Lokalanästheticum bald das kompliziertere Cocain im chirurgischen Gebrauch verdrängte. Novocain ist wie Cocain der basisch substituierte Ester einer aromatischen Säure (Benzoesäure bzw. p-Aminobenzoesäure). Nupercain stellt das basisch substituierte Amid einer heterocyclischen Säure dar und erwies sich als das bisher stärkste Lokalanästheticum. 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 des selben Themas.

Wie das Cocain ließ sich auch das ihm chemisch verwandte Atropin, ein Spasmolyticum, durch einfacher herstellbare Verbindungen ersetzen. Das Syntropan enthält noch die Tropasäure 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 Banthin, sowie das soeben eingeführte Antrenyl ¹⁵).



Auch durch Abwandlung des Ephedrins und des ihm nahe verwandten Hormons, des Adrenalin, 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 Eserins, das infolge

¹⁵ 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, welch letzterem neuerdings auch als Curare-Antagonist praktische Bedeutung z. B. in der Chirurgie zukommt.

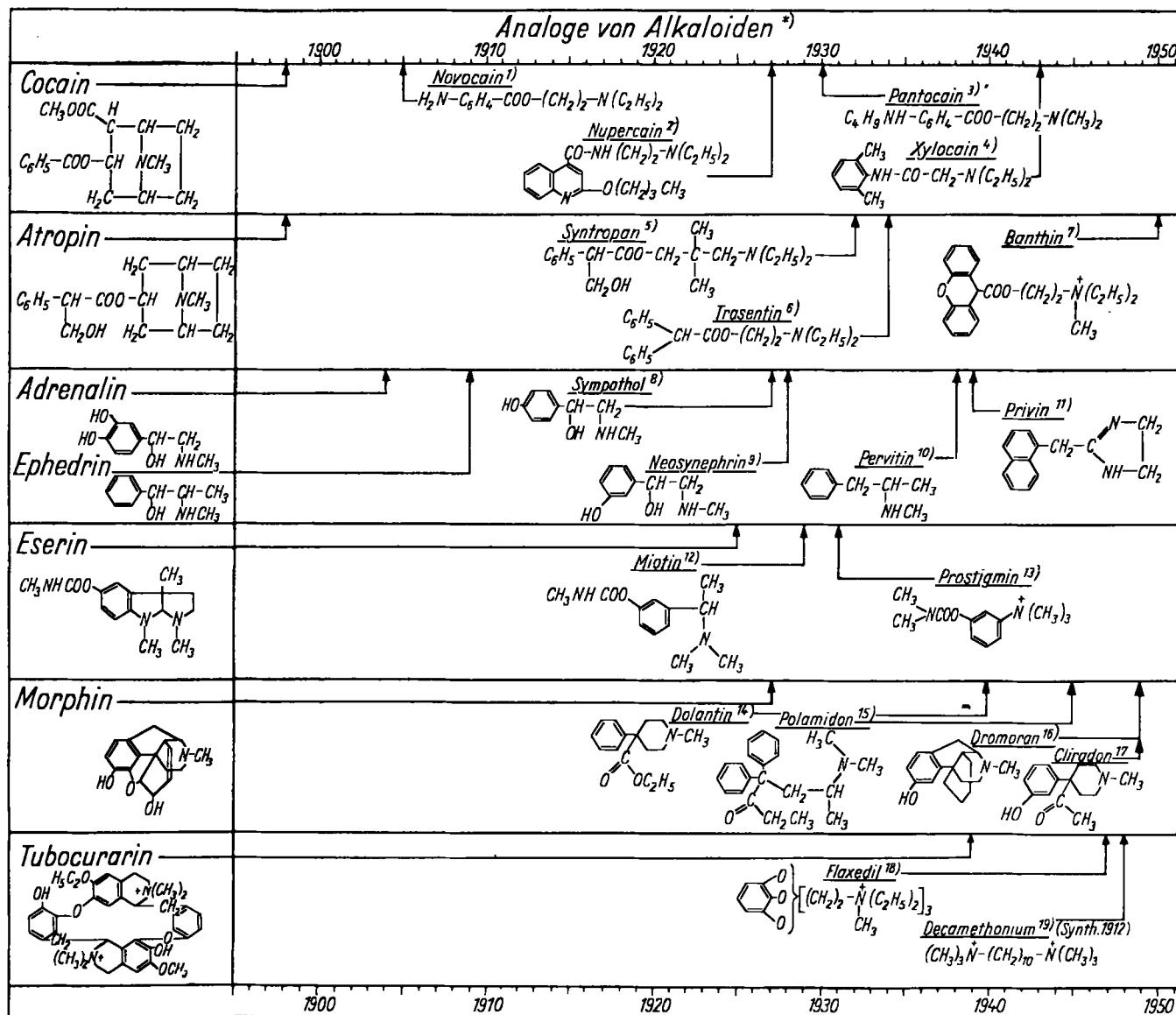
Schien im Morphin die Anwesenheit von drei Sauerstoff-Atomen für die Wirkung entscheidend, so zeigte die interessante Synthese des ihm zu Grunde liegenden komplizierten Ringsystems durch Grewe⁶⁾, daß auch dem Sauerstoff-freien Grundkörper (N-Methylmorphinan) die charakteristische analgetische Wirkung noch im hohen Maße

⁶⁾ 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 Abkömlingen der Phenyl- und der Diphenylessigsäure, 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



*) 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.

- ¹⁾ H. Braun, Dtsch. Med. Wschr. 1905, 1667; D.R.P. 172,568 vom 11. 3. 1905.
- ²⁾ K. Miescher, Helv. Chim. Acta 15, 163 [1932]; Schweiz. P. 139424 vom 19. 11. 1927.
- ³⁾ O. Eisleb, U.S.P. 1889645 vom 29. 11. 1932; Schweizer. Priorität vom 22. 12. 1930.
- ⁴⁾ N. M. Löfgren u. B. J. Lundqvist, U.S.P. 2441498 vom 11. 5. 1948; Schwed. Priorität vom 15. 7. 1943.
- ⁵⁾ Hoffmann-La Roche & Co., D.R.P. 586247 vom 23. 3. 1932.
- ⁶⁾ K. Miescher u. K. Hoffmann, Helv. Chim. Acta 24, 458 [1941]; Schweiz. P. 190541 vom 13. 11. 1934.
- ⁷⁾ W. E. Hamberger et al., J. Pharmacol. exper. Therapeut. 99, 245 [1950].
- ⁸⁾ O. Ehriemann, Dtsch. Med. Wschr. 53, 1263 [1927].
- ⁹⁾ H. Legerlotz, Austral. P. 17037 vom 26. 11. 1928.
- ¹⁰⁾ F. Hauschild, Klin. Wschr. 17, 1257 [1938].

- ¹¹⁾ M. Hartmann u. H. Ister, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 192, 141 [1939].
- ¹²⁾ E. u. E. Stedman, J. chem. Soc. [London] 1929, 609.
- ¹³⁾ J. A. Aeschlimann u. M. Reinert, J. Pharmacol. exp. Therap. 43, 413 [1931].
- ¹⁴⁾ O. Schaumann, Arch. exp. Path. Pharmakol. 196, 109 [1940].
- ¹⁵⁾ 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.
- ¹⁶⁾ O. Schneider u. A. Grüssner, Helv. Chim. Acta 32, 821 [1949].
- ¹⁷⁾ H. Kägi u. K. Miescher, Helv. Chim. Acta 32, 2489 [1949].
- ¹⁸⁾ D. Bovet, F. Depierre u. Y. de Lestrade, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 225, 74 [1947].
- ¹⁹⁾ R. B. Barlow, H. R. Ing, W. D. M. Paton u. E. J. Zaimis, Nature [London] 161, 718 [1948].

gewisse strukturelle Verwandtschaft zum Dolantin vor. Cliradon bildet eine weitere Abwandlung dieses Typus. Wiederum war es gelungen, die hochkomplexe, mehrfach kondensierte Moleköl 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 einer 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 Bindungssinkemente von Roth und Eisenlohr⁷⁾, 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 Ultraviolettbereich, besonders zur Untersuchung konjugierter Systeme, und im Infrarotbereich, 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 Infrarspektroskopie 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 α - und β -Carotin auf diesem Wege beschrieben. Diese Forscher wiesen selbst auf ältere Versuche des Botanikers Tswett hin. Die älteste Säulenchromatographie geht auf Day zurück⁸⁾. Als Väter der Chromatographie dürfen aber Runge⁹⁾, sowie besonders

⁷⁾ Vgl. die Literaturzusammenstellung nach Tabelle 5.

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

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 Moleköl komplizierter Naturstoffe, die zweite in der biologischen Chemie unter Verwendung radioaktiver Isotopen. Als Tracerellemente dienen sie zur Ermittlung des biochemischen Aufbaus der Naturstoffe und z. B. in Form getracerter Arzneimittel zur Verfolgung ihres Schicksals im Stoffwechselgeschehen des Organismus. Hevesy, damals in Freiburg i. Br., war wohl der erste, der ein radioaktives Bleisotop (²¹²ThB) 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 Hochvakuum-pumpe 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 ersten beschränken.

Als Prototyp der Steroide kann das Cholesterin angesehen werden (Tabelle 6). Es wurde bereits um 1775 von Pouillet 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 nahm¹⁰⁾. In der Schlußphase spielte übrigens die Röntgenanalyse eine wichtige Rolle¹⁰⁾. 1951, nach weiteren 19 Jahren, gelang schließlich als Krönung der Arbeiten so vieler Forschergenerationen Woodward¹¹⁾ die

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

¹⁰⁾ J. D. Bernal, Nature [London] 129, 277 [1932].

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

Tabelle 5. Physikalische Hilfsmethoden

Optische Methoden	Chromatographie	Gegenstromverteilung	Röntgenmethoden	Isotopenindikatoren
1620 ← Refraktion Snellius 1687 ← Dispersion Newton 1808 ← Polarisation Malus 1815 ← Drehung Terpentin Biot 1850 ←	← Tüpfelanalyse Runge			1620 1687 1808 1815 1850
1860 ← Emissionsspektren Bunsen u. Kirchhoff ¹⁾	← Kapillaranalyse Schönbein u. Goppelsroder ²⁾			1860
65				65
70				70
1875 ← Asymmetrie Superposition van 't Hoff ³⁾ UV-Absorption Hartley ⁴⁾				1875
80 ← Molrefraktion Lorenz v. Lorentz ⁵⁾				80
85				85
90 ← I. R. Absorption von Atomgruppen Julius ⁶⁾	← Erste Säulenchromatographie Day ⁷⁾	← Verteilungssatz Nernst ⁸⁾	← X-Strahlen Röntgen ⁹⁾	90
95 ← Drehung und Konstitution E. Fischer ¹⁰⁾				95
1900 ← Drehungsregeln Hudson ¹¹⁾ Bindungskräfte Roth u. Eisenlohr ¹²⁾	← Chromatographie von Chlorophyll Tswett ¹³⁾	← Fuselölextraktion Traube ¹⁴⁾	← Zählrohr Geiger u. Rutherford ¹⁵⁾ ← Beugungsspektren Bragg ¹⁶⁾ ← Fouriersynthese theor. Bragg ¹⁷⁾	← Radioaktivität Becquerel ¹⁸⁾ ← Radium Curie ¹⁹⁾
105				105
110				110
115				115
120				120
125 ← Differenzregeln Barton ²⁰⁾	← a- u. β-Carotin Kuhn, Lederer ²¹⁾ ← Künstl. Ionenaustauscher Adams, Holmes ²²⁾ ← Papierchromatographie Martin u. Syngle ²³⁾	← Frakt. Extraktion Francis ← Gegenstromkolonne Jantzen ²⁴⁾	← Fouriersynthese prakt. Havighurst ²⁵⁾ ← Sterinstruktur Bernal ²⁶⁾	← Massenspektrograph Aston ²⁷⁾
130				130
135				135
140				140
145		← Verteilungsapparat Craig ²⁸⁾	← Penicillinstruktur Crowfoot et al. Bunn et al. ²⁹⁾	145
1950				1950

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

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

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

4) W. N. Hartley, ebenda 41, 291 [1880].

5) L. Lorenz, Wiedemanns Ann. Physik 11, 70 [1880]. H. A. Lorentz, ebenda 9, 641 [1880].

6) W. H. Julius, Verhandl. Akad. Wetenschappen, Amsterdam 1, 1 [1892].

7) E. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 1377 [1896].

8) C. S. Hudson, J. Amer. Chem. Soc. 31, 66 [1909]. Erste Hinweise bei: L. J. Simor, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 132, 487 [1907].

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

10) 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].

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

12) D. T. Day, Proc. Amer. Phil. Soc. 36, 112 [1897].

13) M. Tswett, Ber. Dtsch. botan. Ges. 24, 384 [1906].

14) R. Kuhn u. E. Lederer, Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 1349 [1931].

15) B. A. Adams u. E. L. Holmes, J. Soc. Chem. Ind. 64, 1 T [1935].

16) A. J. P. Martin u. R. L. M. Syngle, Biochemical J. 35, 1358 [1941].

17) W. Nernst, Z. physikal. Chem. 8, 110 [1891].

18) M. Frenc, diese Ztschr. 38, 323 [1925].

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

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

21) C. W. Röntgen, Sitz.-Ber. d. Würzburger Akad. 1895, S. 137.

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

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

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

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

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

27) 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.

28) H. Becquerel, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 122, 420, 501, 559 [1896].

29) M. u. P. Curie u. G. Bémont, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 127, 1215 [1898].

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

31) G. Hevesi u. F. Paneth, Mh. Chemie 34, 1401 [1913].

32) F. W. Aston, Philos. Mag. (6) 38, 707 [1919].

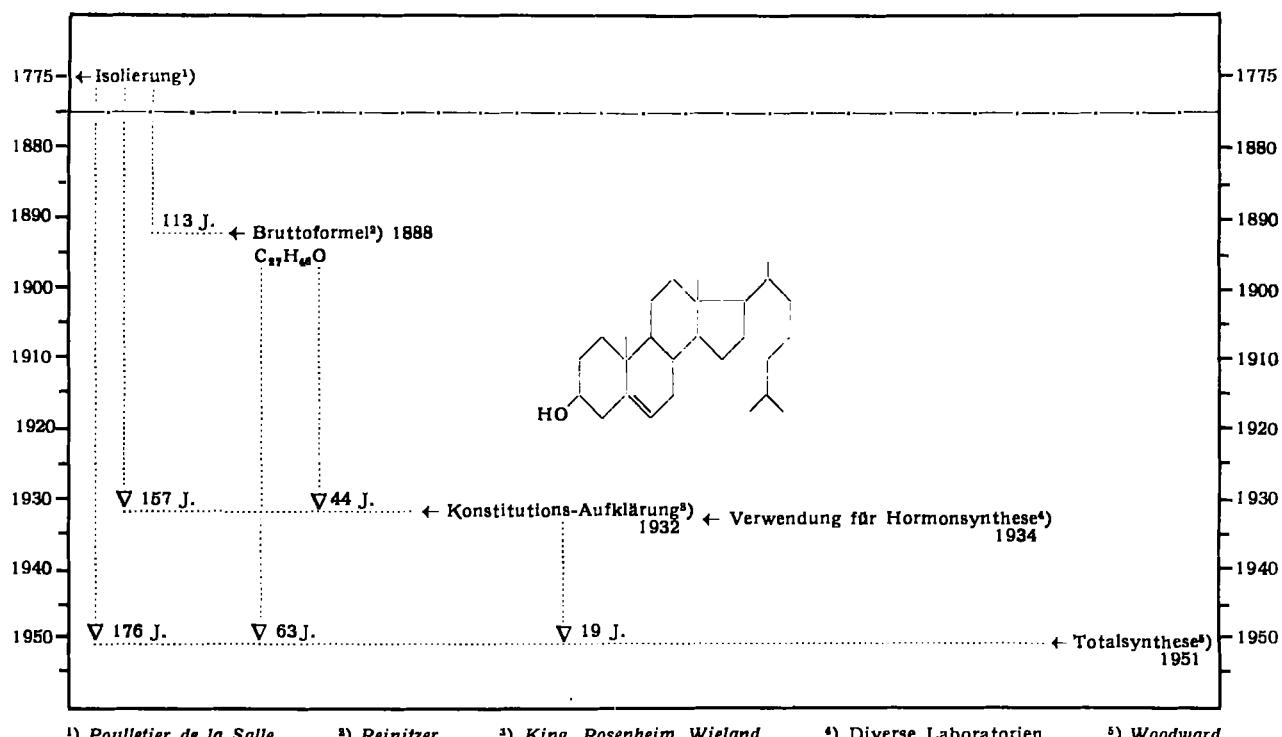
33) H. C. Urey, F. G. Brickwedde u. G. M. Murphy, Physic. Rev. [2] 39, 164 [1932].

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

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

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

Tabelle 6. Cholesterin*)

¹⁾ Pouillet de la Salle²⁾ Reinitzer³⁾ King, Rosenheim, Wieland⁴⁾ Diverse Laboratorien⁵⁾ Woodward

*) 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 Nebennierenrindensterioide 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 nach⁷ 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 Östrons¹²⁾ 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 Moleköl unter Erhaltung der Wirkung abgeändert

¹²⁾ Siehe K. Miescher, Experientia 5, 1 [1949].

werden kann. Je nachdem dies in geringerem oder stärkerem Maße möglich ist, sprechen wir von einem engen oder weiten konstitutiven Wirkungsfeld^{13, 14)}.

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 α, β -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 (Δ^{11} -Dehydroprogesteron, Anhydro-oxyprogesteron 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. Diäthyl-stilböstrol 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-doisynolsäuren und Doisynolsäuren, von denen bestimmte sterische Vertreter ebenfalls hohe östrogene Wirksamkeit zeigen. Die 1947 gelungene Totalsynthese der Doisynolsäure 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.

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

¹⁴⁾ K. Miescher, loc. cit. ¹³⁾.

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 Doisynolsäuren das Carboxyl auch durch die Carbinol- oder Aldehyd-Gruppe ersetzt werden¹⁶⁾.

Das konstitutive Wirkungsfeld der Vitamine (siehe Tabelle 9) ist meist eng begrenzt (Aneurin, Ascorbinsäure, Lactoflavin). Immerhin läßt sich z. B. im antirachitischen Vitamin D₃ die ungesättigte Seitenkette des Ergosterins durch die gesättigte des Cholesterins ohne wesentliche Änderung der Wirkung ersetzen (Vitamin D₉). Im Blutfaktor K

Tabelle 7

Wirkungs-Analoge Östrogene	Steroid-Hormone *)					
	Equilenin 2	Oestrон 4	Testosteron 6	Progesteron 6	Desoxycorticosteron 6	Cortison 6
Asymmetrie						
1930			○			
		○ ◇	◇		○ ◇ □	
					◇ ○	○
Erste synth. Östrogen Dihydroestrol ¹⁾						
1940			■			
Bisdehydro-Doisynolsäure ²⁾			■			
Doisynolsäure ²⁾						
Allenoënsäure ³⁾		9J.	■			
1) Odds						
2) Aigner, Heer, Miescher						
3) Horau, Jacques						
○ Isolierung	Girard	Butenandt, Döisy	Lagueur	Butenandt, Hartmann, Slotta, Weltstein, Wintersteiner		Kendall, Reichstein, Wintersteiner
◇ Konst. Aufklärung			Butenandt, Ruzicka, Weltstein	Slotta	Reichstein	Reichstein
■ Partial-Synthese		Inhoffen	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. Lettré u. H. H. Inhoffen: Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe, Stuttgart 1936.

**) H. M. E. Cardwell, J. W. Cornforth, S. R. Duff, 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.

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

darf sogar die lange Seitenkette, der Phytyl-Rest (von K₁) oder der Difarnesyl-Rest (von K₂), ohne Schaden weg gelassen werden¹⁸⁾. Diesem Befund kommt auch erhebliche praktische Bedeutung zu.

Ähnlich wie in der Doisynol- bzw. Bisdehydrodoisynol-säure-Reihe Carboxyl-, Aldehyd- und Carbinol-Gruppen sich gegenseitig ersetzen können¹⁷⁾, gilt dies auch für das fettlösliche Vitamin A¹⁸⁾ und für die Pantothenäsäure^{19, 20)}.

¹⁸⁾ H. J. Almquist, Physiol. Rev. 21, 194 [1941]. ¹⁷⁾ Loc. cit. ¹⁸⁾.

¹⁹⁾ 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, Biochemic. J. 43, 109 [1948].

²⁰⁾ H. Pfaltz, Z. Vitaminforsch. 13, 236 [1943].

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

Ferner ist beim Rattendermatitisfaktor B₆, dem Adermin oder Pyridoxin, die Carbinol-Gruppe in 4-Stellung des Pyridin-Ringes gegen die Aldehyd-Gruppe oder die Amino-methyl-Gruppe vertauschbar^{21, 22).}

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

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 Amoebenruhr und

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

	Vitamine *)												
	D ₂	H	A	B ₁	C	B ₂	E	Nicotinsäure Amid	B ₆	B ₁₂	K	Pantothen- Säure	Fol-Säure
1838	●												
1869		●											
1881			●										
1893				●									
1903					●			■					
1913						●		○					
1922							●						
1925				○		○		●	●	●			
1930		○		◇		○					●		1930
1935	■	○		○	■	○		◇		○		●	1935
1940		◇		○	■	◇		◇	◇	◇	○	■	1940
1945		◇											1945
1950									○				1950
● Guerini	Liebig	Lumin	Eijkmann	Bolle	Ostbarne	Evans, Bishop	Goldberger, Lillie	Goldberger, Lillie	Minot, Murphy	Dam	Narris	Snell	
○ Reerink, v.Wijk	Kogl	Holmes, Corbet	Jansen, Donath	Szent- Györgyi	Ellinger, Kuhn	Evans	Suzuki, Funk	Ohdake	Folkers ¹⁾	Dam, Karrer	Williams	Mitchell, Snell, Williams	
◇ Windaus, Kuhn, Heilbron	du Vigneaud	Karrer	Williams, Grewe	Haworth, Micheel	Karrer, Kuhn	Fernholz	Knight, Müller, Elvehjem	Kuhn, Folkers		Almquist, Doisy, Fieser	Williams	Stokstad, Subba Row ²⁾	
■ Windaus	Folkers	Kuhn, Morris	Williams	Reichstein, Haworth	Karrer, Kuhn	Karrer	Weidel	Kuhn, Folkers		Almquist, Doisy, Fieser	Folkers, Reichstein, Kuhn	Stokstad, Subba Row ²⁾	
● Erkennen der Wirkung	○ Isolierung in reinem Zustande	◇ Konstitutions- aufklärung		◆ Teilsynthese		◆ Totalsynthese							

nistischen Eigenschaften. Es entstehen sogenannte Antivitamine²³), denen in der Therapie der Infektionskrankheiten wachsende Bedeutung zukommt. Antivitamine kennt man z. B. aus der B₁-, B₂-, C-, der Pantotheninsäure- 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 Pantothenäsäure 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 usw. Der Begriff Infektion wurde erst 1855 durch *Virchow* gefasst, nachdem bereits 5 Jahre vorher Anthrax, als Er-

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 Amoebenruhr Eingang. Rasch aufeinander folgte ab 1879 die Entdeckung zahlreicher pathogener Bakterien (Tabelle 10).

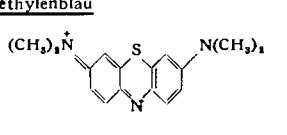
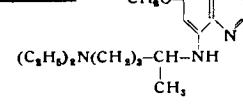
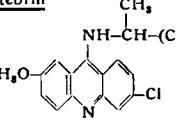
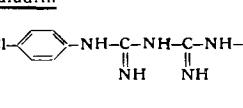
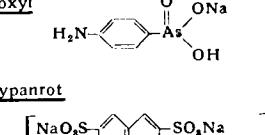
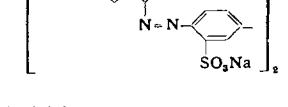
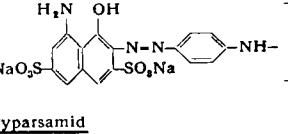
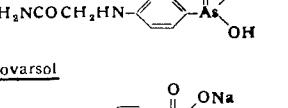
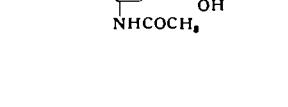
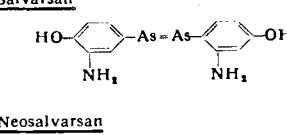
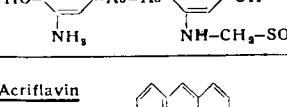
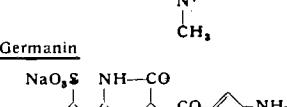
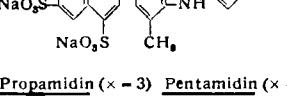
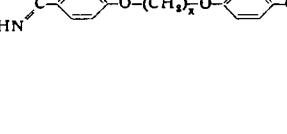
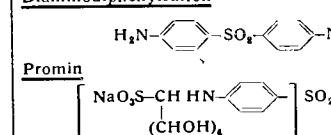
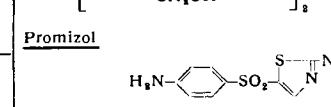
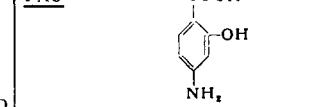
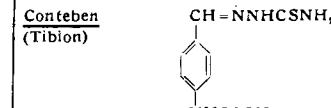
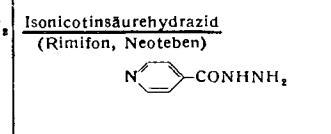
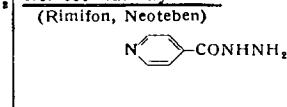
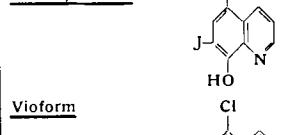
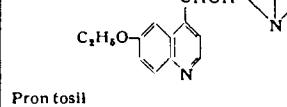
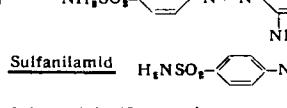
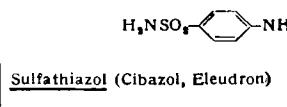
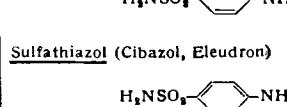
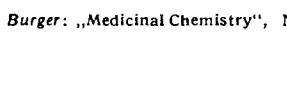
Die Entwicklung einer eigentlichen Chemotherapie blieb aber diesem Jahrhundert vorbehalten. Sie ist in eigentümlicher Weise mit der Einführung von Färbeverfahren in die bakterielle Technik unter Verwendung organischer Farbstoffe verbunden. 1881 beschrieb *Ehrlich* die Färbung von Bakterien mit Methylenblau 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 Methylenblau bei Malariaparasiten und 1907 konnten er sowie *Mesnil* und *Nicolle* diejenige von Trypan-Farbstoffen bei Trypanosomen nachweisen. Die Entdeckung anderer wirksamer Farbstoffe folgte. Besonderes Interesse erregte 1920 das Germanin, ein sulfonierte

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

²²) Die entspr. Carbonsäure, die Pyridoxinsäure, zeigt dagegen bei *Streptococcus lactis* R, *Lactobacillus casei* und Hefe keine Pyridoxin-Wirkung. J. W. Huff u. W. A. Perlweiz, J. biol. Chemistry 155, 345 [1944]; D. Heyl, J. Amer. Chem. Soc. 70, 3434 [1948].

²³⁾ 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 (Davaine u. Rayer) 1855 Kindbettfieber (Semmelweis) Erreger d. Amoebenruhr (Lösch, Koch 1883)
1880	Plasmodium entdeckt (Laveran)			Lepra (Hansen) TB-Bacillus entdeckt (Koch)	Erreger d. Gonorrhoe (Neisser) Staphylococcus (Pasteur) Pneumococcus (Pasteur) Erreger d. Cholera (Koch) Coli-Bakterien (Escherich) Erreger d. Paratyphus (Gärtner, Archard et al.)
1890	Methylenblau wirksam (Ehrlich)		Antimon vorgeschlagen (Balzar)	Mäuseversuch (Koch) 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.)				
1910	[mann et al.]	Trypanosoma gambiense (Forde, Dutton, Tierversuch: Laveron u. Mesnil) Atoxyl (Thomas u. Breint; Synth. 1863) Afridolviolett (Mesnil u. Nicolle) Trypanrot geg. Tryp. equinum (Ehrlich)	Trepanoma pallidum (Schaudinn u. Hoffmann) Atoxyl (Ehrlich u. Bertheim) Salvarsan (Ehrlich, Bertheim, Hata)		Optochin (I. Hellerfolg b. Mäusepneumococcus, Morgenroth u. Levy) Aeriflavin (Browning u. Gilmour)
1920	Plasmochin (Pamaquine, Schule-	Acriflavin (Ehrlich u. Benda)	Neosalvarsan (Ehrlich)		Rivanol (Morgenroth et al.)
1930	Atebrin (Mauss u. Mietzsch)			Diaminodiphenylsulfon (Buttle et al.)	I. Hellerfolg m. Sulfonamid (Foerster) Prontosil (Domagk, Synth. 1932 Mietzsch u. Klarer) Sulfanilamid (Trefouel et al.; Synth. 1908 Gelmo)
1940	Paludrin (Curd u. Rose Synth. 1944)	Propamidin } (Ashley et al.)		Promin (Tyller) Promizol (Feldmann et al.) PAS (Lehmann) Conteben (Domagk et al.)	Sulfapyridin (May u. Baker) Sulfathiazol (M. Hartmann) Sulfapyrimidine u. weitere heterocyclische Sulfanilamide
1950				Isonicotinsäurehydrazid (Grünberg u. Schnitzer, Domagk)	
	◀ Pathogene Mikroorganismen, Bakteriolog. Methoden		◀ Chemotherapeutica		
	Methylenblau  Plasmochin  Atebrin  Paludrin 	Atoxyl  Trypanrot  Afridolviolett  Tryparsamid  Stovarsol 	Salvarsan  Neosalvarsan  Acriflavin  Germanin  Propamidin (x = 3) Pentamidin (x = 5) 	Diaminodiphenylsulfon  Promin  Promizol  PAS  Conteben (Tibion)  Isonicotinsäurehydrazid (Rimifon, Neoteben) 	Yatren, Loretin  Vioform  Optochin  Prontosil  Sulfanilamid  Sulfapyridin (Dagenan)  Sulfathiazol (Cibazol, Eleudron) 

*) 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
A, <u>Axerophthol</u>	B ₁ , <u>Aneurin, Thiamin</u>	H, <u>Biotin</u>
D ₃ , <u>Calciferol</u>	B ₂ , <u>Lactoflavin, Riboflavin</u>	Folsäure
E, <u>α-Tocopherol</u>	B ₆ , <u>Adermin, Pyridoxin</u>	Nicotinsäureamid
K, <u>Phyllochinon</u>	C, <u>Ascorbinsäure</u>	Pantothenäure
K ₁ R: $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_2(\text{CH}_2-\text{CH}_4-\text{CH}-\text{CH}_2)_3\text{H}$		
K ₂ R: $-(\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_2)_6\text{H}$		

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

1) E. L. Rickes, N. G. Brink, F. R. Koniuszy, Th. R. Wood u. K. Folkers, Science [New York] 107, 396 [1948]. 2) 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 ...“²⁴⁾ 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 anzu treffende Lactam-Vierringsystem, kondensiert mit einem Schwefel-haltigen Fünfring. Aureomycin und Terramycin

²⁴⁾ 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 <i>Bac. pyocyaneus</i> schützen Tiere gegen Anthrax (Bouchard)
1896	Erstes Antibioticum aus <i>Penicillium brevi</i> , „Mycophenolsäure“ (Gosio)
1897	Antibiotische Wirkung von <i>Penicillium glaucum</i> gegen <i>E. coli</i> und <i>E. typhosa</i> im Tiersversuch (Duchesne) ¹⁾ .
1899	Pyocyanase (Emmerich u. Löw). Lokalbehandlung von Infektionen mit Kulturflüssigkeit von <i>B. pyocyaneus</i> (Honl u. Bukowsky)
1903	Alkohollöslicher Stoff aus Kokken-Kultur, in vitro wirksam gegen Anthrax und <i>Staph. aureus</i> , Tiersversuch aber negativ (Lode)
1907	Thermostabile Substanz aus <i>Bac. subtilis</i> mit lytischer Wirkung gegen zahlreiche pathogene Organismen (Nicolle)
1913	Kulturfiltrat von <i>Aspergillus fumigatus</i> bei Tbc. am Menschen verwendet (Vaudremer)
64 J.	
1925	„Sentocym“ Handelspräparat aus <i>B. mycoides</i> -Kultur (H. Much)
1929	Penicillin (Fleming). Rohe Kulturflüssigkeit von <i>Penicillium notatum</i>
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	Chlormycetin
1948	Aureomycin
1949	Neomycin ²⁾
1950	Terramycin ³⁾

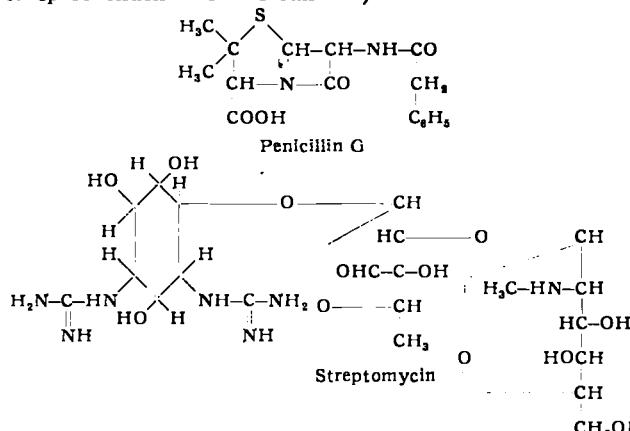
*) Literatur siehe z. B.: H. W. Florey, E. Chain et al.: „Antibiotics“, Oxford University Press, 1949.

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

²⁾ S. A. Waksman u. H. A. Lechevalier, Science [New York] 109, 305 [1949].

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

gehören zur Klasse der Tetracycline, einem linear anellierten Vierlingsystem mit einer 4fachen β -Keton- bzw. der entsprechenden Enolat-Struktur²⁸⁾.



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-Aminosalicylsäure²⁶⁾, Thiocarbazone wie Conteben und insbes. das Iso-nicotin-

²⁵⁾ F. A. Hochstein et al. u. R. B. Woodward, J. Amer. Chem. Soc. 74, 3708, 4976 [1952]; Formeln siehe diese Ztschr. 65, 146 [1953].
²⁶⁾ J. Lehmann, Nordisk Med. 33, 140 [1947].

säurehydrazid²⁷⁾ (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.

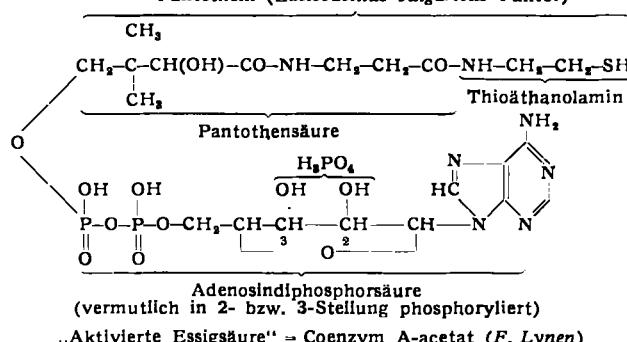
10. Aktive Essigsäure

Vor zwei Jahren diskutierten wir die Möglichkeit, daß Sterine und Polyterpene, die beide nebeneinander, z. B. im Wolfkett, aber auch in vielen Pflanzen vorkommen, biochemisch nach dem gleichen Schema synthetisiert werden²⁸⁾. 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. Lynen²⁹⁾ ist aktivierte Essigsäure identisch mit Coenzym A-S-acetat. Coenzym A, dem nach Snell, Lipmann und Baddiley³⁰⁾ die in Tabelle 12 wiedergegebene Formel zukommt, ist seinerseits eine Verbindung der Pantothensäure mit Thioäthanamin 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 Baddiley

Pantethein (*Lactobacillus bulgaricus* Faktor)



Adenosindiphosphorsäure
(vermutlich in 2- bzw. 3-Stellung phosphoryliert)
„Aktivierte Essigsäure“ = Coenzym A-acetat (F. Lynen)

Acyliertes Coenzym A spielt bei vielen biochemischen Reaktionen eine Rolle³¹⁾, 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 zukommt³²⁾. Ganz in derselben Weise könnte man sich die Bildung von β -Oxy-buttersäure und β -Oxy-isovaleriansäure aus Acetaldehyd (bzw. Brenztraubensäure) und Aceton (bzw. Acetessigsäure) vorstellen. Die β -Oxy-buttersäure könnte durch Dehydrierung in Acetessigsäure und unter CO_2 -Verlust in Aceton über-

²⁷⁾ 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. Sieffken u. G. Domagk, Naturwiss. 39, 118 [1952].

²⁸⁾ K. Miescher u. P. Wieland, Helv. Chim. Acta 33, 1847 [1950].
²⁹⁾ F. Lynen, E. Reichert u. L. Rueff, Liebigs Ann. Chem. 574, 1 [1951].

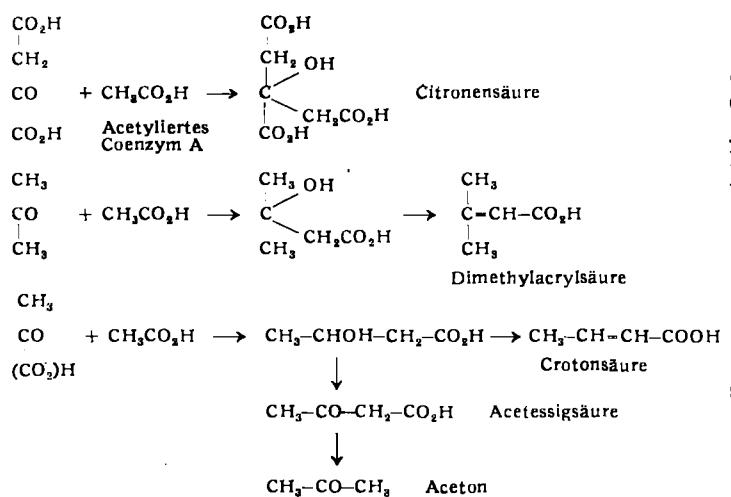
³⁰⁾ G. M. Brown, J. A. Craig u. E. E. Snell, Arch. Biochem. 27, 473 [1950]; J. Baddiley u. E. M. Thigpen, Chem. & Ind. 1951, 337; J. chem. Soc. [London] 1951, 2253; J. D. Gregory, G. D. Novelli u. F. Lipmann, J. Amer. Chem. Soc. 74, 854 [1952].

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

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

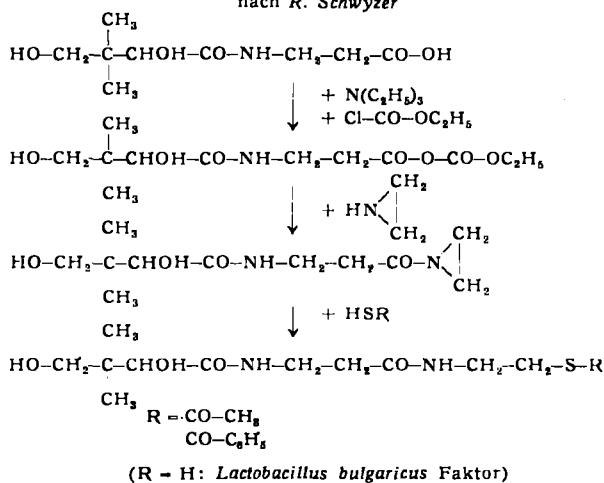
gehen. Dehydratisierung von β -Oxybutter- und β -Oxyisovaleriansäure würde aber zu Crotonsäure einerseits, Dimethyl-acrylsäure anderseits führen. Diese Säuren mögen als Analoga des Butadiens und Isoprens gelten.

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



Es ist nun R. Schwyzer³³⁾ 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* darstellt³⁴⁾, über Acyl-Derivate in einfacher Weise aus Pantothenäure aufzubauen (Tabelle 14). Die acylierten Pantetheine bilden wie das komplexere acyierte Coenzym A hochaktive Verbindungen³⁵⁾.

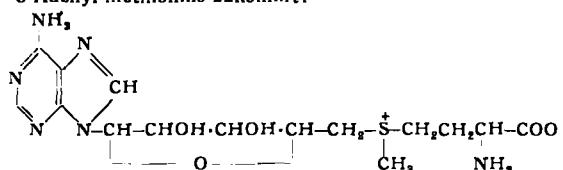
Tabelle 14. Synthese von Acyl-pantetheinen
nach R. Schwyzer



³³⁾ R. Schwyzer, Helv. Chim. Acta 35, 1903 [1952]; zur Publikation.

³⁴⁾ 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. Baddeley u. E. M. Thain, J. chem. Soc. [London] 1952, 800.

³⁵⁾ 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-Adenylymethionins zukommt:



Schluß

Es bedarf keiner weiterer 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 usf. ihrer Ergebnisse zur Ausarbeitung geeigneter Testmethoden bedienen konnten.

Zweifellos 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 verschiedene 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 Teste 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.

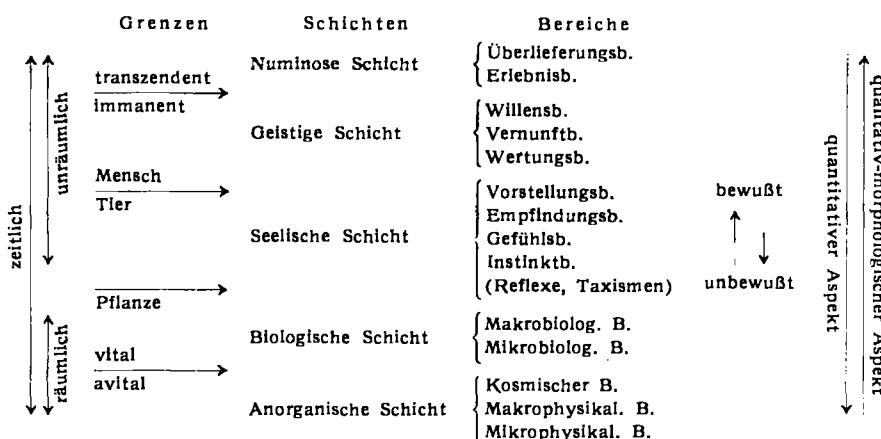
Die neuere Forschung, sie geht insbesondere auf den kürzlich verstorbenen Philosophen Nicolai Hartmann³⁶⁾ zurück, hat gezeigt, daß die menschliche Wirklichkeit einen eigenartigen strukturellen Aufbau aufweist. Tabelle 15 will versuchsweise die „natürliche“³⁷⁾ Architek-

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

³⁷⁾ Der Ausdruck „natürlich“ ist cum grano salis zu verstehen. Jede Einteilung, die das ineinander auseinanderlegt hat etwas Künstliches an sich, und allenfalls 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 Gesetzmäßigkeiten, 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 hinzuweisen 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 1940¹⁾

Von Dr. GERT MAASEN, Hamburg
Norddeutsche Affinerie, Hamburg

Es wird an Hand der heute zugänglichen Literatur eine Übersicht über die Spektralanalyse von Rein-Kupfer, Rohkupfer, Messing, Bronzen und Rotguß gegeben¹⁻³⁾.

I. Kupfer

In den Jahren von 1940 bis 1945 befassen sich von 1044 Arbeiten⁴⁾ über Spektralanalyse nur 5 mit Kupfer und 32 mit Kupferlegierungen, und auch in den Fortschrittsberichten über Emissionsspektroskopie für 1946 bis 1949⁵⁾ und 1950/51⁶⁾ 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. Moritz⁷⁾ 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 Kupfer⁸⁾.

Für die quantitative Silber-Bestimmung im Kupfer wendet de Boer⁹⁾ den Abreißbogen an und untersucht das Verhalten von Ag- und Cu-Linien sowohl des Abreißbogens wie auch des Funkens.

¹⁾ H. Moritz, Spektralanalyt. Metallunters. im Betrieb, Metallk. 33, 341/6 [1941].

²⁾ H. Moritz: Spektrochem. Betriebsanalyse, Stuttg. 1946.

³⁾ F. de Boer, Spektralanalyse mit dem Abreißbogen, Rec. trav. chim. Pays-Bas 60, 5/12 [1941].

⁴⁾ Aus einem Vortrag auf der Tagung des Zentralausschusses für Spektrochemie und angewandte Spektroskopie am 2. 10. 1952 in Bad Neuenahr.

⁵⁾-⁶⁾ Benutzt Spezialzeitschriften sind: 1) Applied Spectroscopy, 6 [1952], 2) H. Someren, Spectrochemical Abstr., Vol. 3, 1940/45. Verlag. Hilger u. Watts, London 1947. 3) Spectrographer's News Letter, Verlag. Appl. Res. Labor. Glendale, USA.

⁷⁾ F. Scribner u. W. F. Meggers: Index to the Literature of Spectrochemical Analysis, Part. II, 1940/45. A.S.T.M., Philadelphia 1947.

⁸⁾ F. W. Meggers, Emissionsspektroskopie 1946/49, Analyt. Chemistry 21, 29/31 [1941].

⁹⁾ F. W. Meggers, Emissionsspektroskopie 1950/1, ebenda 24, 23/27 [1952].