

# Stereochemie und biologische Aktivität

Von Dr. ARNOLD H. BECKETT\*)

School of Pharmacy, Chelsea College of Science and Technology, London

Die Bedeutung sterischer Faktoren für die enzymatische Aktivität, den Stoffwechsel und die Wirkung von Arzneimitteln wird an einigen der vielen bekannten Beispiele gezeigt. Ohne Zweifel ist die dreidimensionale Struktur der umgesetzten Stoffe für biologische Reaktionen von besonderer Wichtigkeit. Da Arzneimittel solche Reaktionen stören oder fördern, ist es entscheidend, ihren räumlichen Bau zu kennen und zu erfahren, wie weit er ihre Wirkung beeinflusst, um Stoffe mit bestimmter biologischer Aktivität synthetisieren zu können.

## 1. Einleitung

Seit vielen Jahren weiß man, daß Enzyme eine „stereochemische Spezifität“ aufweisen, d. h. die Fähigkeit besitzen können, von zwei Stereoisomeren selektiv nur eines anzugreifen. Gelegentlich hängt auch die Geschwindigkeit, mit der Stoffe eine Membran durchdringen von stereochemischen Faktoren ab, und es ist bekannt, daß optische Antipoden von Oberflächen in biologischem Material selektiv aufgenommen werden. Es überrascht daher nicht, daß enantiomere Formen einer Droge sich stark in ihren biologischen Wirkungen unterscheiden können. Man nimmt an, daß die strukturelle Spezifität eines Arzneimittels zustande kommt, indem es mit Enzymen oder anderen Zellbestandteilen im Erfolgs- oder -organ reagiert. Diese „aktiven Zentren“ oder „Rezeptoren“ dürften gewöhnlich Proteine sein. Aus den physikochemischen Eigenschaften von Molekülen, die eine biologische Wirkung hervorrufen, kann man auf die Eigenschaften der Rezeptorstellen schließen.

Es ist überraschend, wie wenig man sich bisher der stereochemischen Selektivität bedient hat, um Informationen über die Struktur der Arzneimittel-Rezeptoren zu erhalten, und um stärker spezifisch wirkende Drogen herzustellen. Nur wenige Untersuchungen befassen sich mit Stereoisomeren, die qualitativ gleichartige aber quantitativ verschiedene Wirkungen auf den Organismus ausüben, verglichen mit der großen Zahl von Arbeiten über den Einfluß, den die Größe kationischer und anionischer Gruppen oder die Zahl der zwischen ihnen liegenden Atome auf die biologische Wirkung einer Verbindung hat.

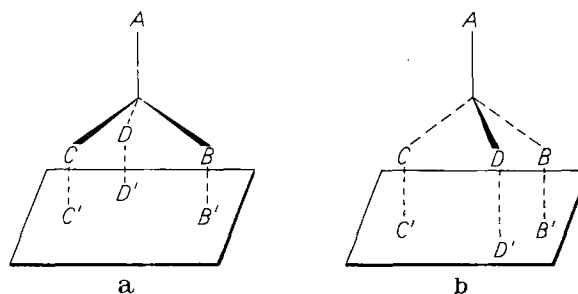
Die Deutung experimenteller Ergebnisse ist verhältnismäßig einfach, solange man die Reaktion eines Stereoisomers mit einem einzigen Enzym untersucht. Die Aktivität ist dann proportional zur Konzentration von Enzym und Substrat, die Kinetik des Systems läßt sich studieren und die beobachteten Wirkungen können quantitativ bestimmt werden. Sehr viel schwieriger ist es, die Eigenschaften eines Rezeptors aus in-vivo-Versuchen zu erkennen, denn hier überlagern sich u. U. mehrere Effekte (Durchdringung von Membranen, Schicksal der Isomere im Stoffwechsel, Reaktion mit anderen Zellbestandteilen). Es kommt hinzu, daß sich die Oberfläche des Rezeptors unter dem sterischen oder elektronischen Einfluß eines Substrates verändern kann. Trotz dieser Schwierigkeiten lassen sich aus Untersuchungen über die biologische Wirkung von Stereoisomeren wichtige Schlüsse auf die Struktur der Rezeptoren ziehen.

In der folgenden Übersicht wird die geometrische Struktur von Stereoisomeren und ihr Einfluß auf die biologische Aktivität diskutiert und anschließend an einigen Beispielen die stereospezifische Wirkung von Drogen und anderen Stoffen gezeigt in der Hoffnung, damit zu geometrischen

Überlegungen bei der Arzneimittelsynthese anzuregen. Es gibt Anzeichen dafür, daß sich Rezeptoren, die verschiedene biologische Wirkungen vermitteln, in ihren elektronischen und sterischen Eigenschaften gar nicht allzu sehr unterscheiden. Kleinere Änderungen in der dreidimensionalen Struktur von Arzneimitteln sollten daher deren Selektivität u. U. beträchtlich erhöhen können.

## Optische Isomerie

In optischen Isomeren sind die Atome oder Gruppen so angeordnet, daß zwei Moleküle entstehen, die sich zueinander wie Bild und Spiegelbild verhalten. Für die Betrachtung biologischer Rezeptoren ergibt sich daraus folgende Konsequenz: wird eines der beiden Isomere mit den Gruppen B, C und D an den Stellen B', C' und D' von einem Rezeptor gebunden (Abb. 1a), so kann das andere Isomer nur zwei Gruppen (C und B) in vergleichbarer Weise ausrichten (Abb. 1b).

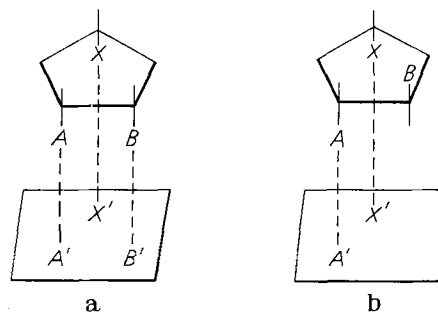


[A 36.1]

Abb. 1. Orientierung zweier Enantiomere zu einer Rezeptor-Oberfläche

## Geometrische Isomerie

Geometrische Isomere unterscheiden sich – im Gegensatz zu optischen Isomeren – im Abstand der räumlich verschieden orientierten Atome oder Gruppen. Daraus folgt, daß auch hier nicht drei solcher Gruppen bei zwei Isomeren die gleiche Anordnung in Bezug auf eine Rezeptoroberfläche aufweisen können (Abb. 2a und b).



[A 36.2]

Abb. 2. Orientierung zweier Stereoisomere zu einer Rezeptor-Oberfläche

\*) Überarbeiteter und ergänzter Auszug einer Arbeit, die in: E. Jucker: Fortschritte der Arzneimittelforschung, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart 1959, Bd. 1, S. 456, erschienen ist. Wir danken dem Herausgeber und dem Verlag für die Erlaubnis zum teilweisen Nachdruck.

## 2. Biologische Aktivität von Stereoisomeren

Verbindungen, deren biologische Wirkung nicht strukturspezifisch ist, haben im allgemeinen auch keinen selektiven Einfluß auf einzelne Gewebe oder Enzymsysteme. Chemisch verschiedene Stoffe dieser Art können physiologisch ganz ähnliche Effekte hervorrufen (z. B. Narikose durch Chloroform und Trichloräthylen), denen wahrscheinlich physikalische Veränderungen zugrunde liegen. Bei strukturell unspezifischen Stoffen sollten sterische Faktoren ohne große Bedeutung sein. So hängt z. B. die Wirkung der Barbiturate nur wenig von ihrer Konfiguration ab<sup>1,2</sup>), und die optischen Isomere von 3.5-Dimethyl- oder 5-Methyl-(5-äthyl-2.4-oxazolidindion) besitzen bei Mäusen die gleiche anaesthetisierende Aktivität<sup>3</sup>).

Gewöhnlich sind strukturspezifische Arzneimittel in geringerer Dosis wirksam als unspezifische Stoffe. Pfeiffer<sup>4</sup>) zeigte an 14 Drogen, daß optische Isomere sich im pharmakologischen Effekt umso stärker unterscheiden, je kleiner die wirksame Dosis des Racemates ist. Abb. 3 veranschaulicht diese Beziehung. Es wurde das in Tier- oder in-vitro-Versuchen gefundene Wirkungsverhältnis von (+)- und (–)-Isomer gegen die biologische Aktivität des Racemates beim Menschen aufgetragen.

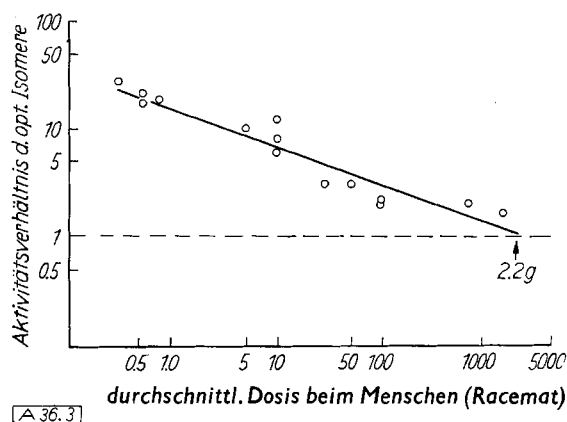


Abb. 3. Zusammenhang zwischen wirksamer Dosis von Racematen und Aktivitätsverhältnis der Enantiomere. Doppelt logarithmische Darstellung

Die Wirkung stereospezifischer Drogen kann von mindestens drei Faktoren abhängen:

1. Unterschiede in der Verteilung der Isomere,
2. Unterschiede der Isomere in der Affinität zu einem Rezeptor,
3. Unterschiede in den Eigenschaften des mit einem Rezeptor gebildeten Komplexes.

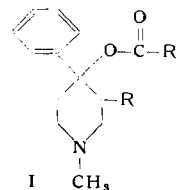
### Verteilung der Isomere

#### a) Allgemeine Permeation durch Membranen

Enthält eine Membran asymmetrische Bestandteile, so kann es dazu kommen, daß optische Isomere die Membran mit verschiedener Geschwindigkeit durchdringen. Es ist z. B. bekannt, daß Wolle die (+)-Isomere einiger Farbstoffe fester adsorbiert als ihre Antipoden<sup>5</sup>). Wolle und Casein adsorbieren (+)-Mandelsäure und (+)- $\alpha$ -Naphthylglykolsäure selektiv aus wäßrigen Lösungen der entsprechenden Racemate<sup>6</sup>), und Wolle bindet bevorzugt die (+)-

Form der  $\alpha$ -Methoxy-phenyllessigsäure<sup>7</sup>). Man nimmt an, daß biologische Membranen aus Schichten von Fettstoffen und Proteinen aufgebaut sind. Die asymmetrischen Zentren der Eiweiße können die Permeation optischer Isomere beeinflussen. Zwar werden die eben genannten rechtsdrehenden Verbindungen an Wolle nur wenig fester adsorbiert als ihre Antipoden, aber durch eine Wiederholung des Prozesses in mehreren aufeinanderfolgenden Membranschichten kann ein beträchtlicher Trenneffekt zustande kommen.

Im Gegensatz zu optischen Isomeren können geometrische Isomere auch durch Adsorption an optisch inaktiven Oberflächen voneinander getrennt werden. Dies ist in manchen Fällen auf Unterschiede in der Planarität zurückzuführen. So spielt die Coplanarität eine Rolle bei der chromatographischen Adsorption isomerer konjugierter Biaryle und Arylalkene an Aluminiumoxyd<sup>8</sup>). Die coplanaren trans-Isomere des Stilbens und 4.4'-Dimethoxy-stilbens werden fester adsorbiert als die nicht-coplanaren cis-Isomere<sup>9</sup>). Bei den 1.4-Diphenylbutadienen nimmt die Adsorption in der Reihenfolge trans-trans (coplanar) > trans-cis > cis-cis (nicht coplanar) ab<sup>10</sup>). Auch bei Verbindungen vom Typ 1 sind Unterschiede zwischen der Adsorption der trans- und cis-Formen an  $Al_2O_3$  beobachtet worden<sup>11</sup>).



Die Orientierung einer polaren Gruppe kann ebenfalls die Verteilung eines Stoffes zwischen zwei Phasen beeinflussen. So wird ein Steroid mit äquatorialer OH-Gruppe fester an Aluminiumoxyd adsorbiert, als sein axiales Epimer<sup>12</sup>), Dihydro-isocodein (äquatoriales Hydroxyl) unterscheidet sich in gleicher Weise vom Dihydrocodein (axiale OH-Gruppe)<sup>13</sup>).

#### b) Permeasen

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, daß es bei Bakterien stereospezifische Permeations-Systeme gibt, die von den Enzymen des Stoffwechsels verschieden sind<sup>14</sup>). Sie werden als Permeasen bezeichnet. Schüttelt man beispielsweise *Escherichia coli* K 12 unter Bedingungen, bei denen keine Protein-Synthese stattfinden kann, mit isoto-pen-markierten Aminosäuren, so werden diese in den Zellen bis zum 500-fachen ihrer Konzentration im Medium angereichert. Diese Anreicherung ist reversibel, die in den

In d. Zelle angereicherte, markierte Aminosäure	verdrängt durch	nicht verdrängt durch
L-Valin	L-Valin L-Leucin L-Isoleucin	D-Valin D-Leucin D-Isoleucin DL-Phenylalanin DL-Dibenzylalanin DL-Dibutylalanin DL-N-Monomethylvalin DL-Valinamid DL-Prolin
L-Phenylalanin	L-Phenylalanin	D-Phenylalanin DL-Phenylserin
L-Methionin	L-Methionin L-Norleucin	D-Methionin D-Norleucin DL-Phenylalanin DL-Prolin

Tabelle 1. Stereospezifität einiger Aminosäure-Permeasen bei Bakterien

- <sup>7</sup>) W. Bradley u. R. A. Brindley, Nature [London] 173, 312 [1954].
- <sup>8</sup>) L. H. Klemm, D. Reed u. C. D. Lind, J. org. Chemistry 22, 739 [1957] und dort zitierte Literatur.
- <sup>9</sup>) L. Zechmeister u. W. H. McNeely, J. Amer. chem. Soc. 64, 1919 [1942].
- <sup>10</sup>) J. H. Pinckard, B. Wille u. L. Zechmeister, J. Amer. chem. Soc. 70, 1938 [1948].
- <sup>11</sup>) A. Ziering, A. Motchane u. J. Lee, J. org. Chemistry 22, 1521 [1957].
- <sup>12</sup>) K. Savard, Recent Progr. Hormone Res. 9, 197 [1954].
- <sup>13</sup>) M. Baizer, A. Loter, E. Ellner u. D. Satriana, J. org. Chemistry 16, 543 [1951].
- <sup>14</sup>) G. N. Cohen u. J. Monod, Bact. Reviews 21, 169 [1957] und dort zitierte Literatur

<sup>1</sup>) C. M. Hsueh u. C. S. Marvel, J. Amer. chem. Soc. 50, 855 [1928].  
<sup>2</sup>) E. C. Kleiderer u. H. A. Shonle, J. Amer. chem. Soc. 56, 1772 [1934].  
<sup>3</sup>) T. C. Butler u. W. J. Waddell, J. Pharmacol. 113, 238 [1955]; 110, 120 [1954].  
<sup>4</sup>) C. C. Pfeiffer, Science [Washington] 124, 29 [1956].  
<sup>5</sup>) C. W. Porter u. C. T. Hirst, J. Amer. chem. Soc. 41, 1264 [1919]; C. W. Porter u. H. K. Ihrig, ebenda 45, 1990 [1923].  
<sup>6</sup>) W. Bradley u. G. C. Easty, J. chem. Soc. [London] 1951, 499; 1953, 1519.

Zellen befindlichen L-Aminosäuren können durch identische oder strukturell verwandte L-Aminosäuren verdrängt werden. Die entsprechenden D-Aminosäuren sind unwirksam (Tabelle 1).

### c) Enzymatische Umwandlung

Unterschiede in der Verteilung optischer Isomere können auch dadurch hervorgerufen werden, daß die eine Form bevorzugt durch ein Enzym verändert und damit unwirksam gemacht wird. So findet man beispielsweise nach Gabe von racemischem Mepacrin im Urin optisch aktives Mepacrin<sup>15</sup>). Serum-Cholinesterasen hydrolysieren nur das (+)-Isomer des Acetyl-β-methylcholins<sup>16,17</sup>). Nicht in jedem Falle darf man also aus einem Aktivitätsunterschied zwischen optischen Isomeren auf eine Stereospezifität der biologischen Wirkung schließen. Zum Beispiel narkotisiert (–)-5-Äthyl-5-phenyl-hydantoin Mäuse in geringerer Dosis als das (+)-Isomer. Dieses verschwindet jedoch rascher aus dem Blut. Möglicherweise besitzen beide Enantiomere am Wirkungsort die gleiche Aktivität.

### d) Adsorption durch andere Zellbestandteile

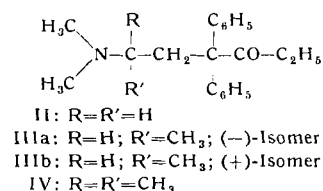
Wahrscheinlich erreichen immer nur wenige Moleküle einer biologisch aktiven Substanz die Stelle, an der sie ihre hauptsächliche Wirkung entfalten. Ein Teil der Dosis kann an Rezeptoren von sekundärer Bedeutung gebunden werden, ein Teil in völlig harmloser oder auch toxischer Weise mit anderen Zellbestandteilen reagieren. Die dadurch entstehenden Verluste können stereoselektiv sein. Beispielsweise wurde Hühnern eine zum Schutz gegen Malaria nicht ausreichende Dosis Chinin gegeben zusammen mit Analogen mehr lipophiler Struktur, nämlich 9-Chlor-9-desoxy-Derivaten des Chinins, Chinidins, Cinchonins und Cinchonidins. Das Chinin- und Cinchonidin-Derivat (gleiche Konfiguration wie Chinin) glichen die zu geringe Chinin-Dosis aus, vermutlich, indem sie statt des Chinins mit anderen, für die biologische Aktivität unwirksamen Zellbestandteilen reagierten. Dagegen waren die Derivate von Chinidin und Cinchonin (von Chinin verschiedene Konfiguration) praktisch unwirksam<sup>18</sup>).

### Unterschiede der Isomere in der Affinität zu einem Rezeptor

In Abb. 1 ist gezeigt, daß zwei Enantiomere von drei Gruppen nur zwei in gleicher Weise zu einer Rezeptoroberfläche orientieren können. Die verschiedene Orientierung der dritten Gruppe erklärt am besten das Auftreten unterschiedlicher biologischer Aktivitäten bei optischen Isomeren. Damit ist nicht gesagt, daß die Bindung aller drei Gruppen notwendig ist. Der gleiche Unterschied würde sich ergeben, wenn die Substanz nur mit zwei Gruppen an den Rezeptor gebunden wird und die dritte Gruppe je nach ihrer Stellung diese Vereinigung entweder fördert oder hindert. Die drei Gruppen brauchen weder ionisch noch besonders reaktionsfähig zu sein. So ist z. B. anzunehmen, daß Analgetica mit einem Benzol-Ring, einer (ionisierten) basischen Gruppe und einem Kohlenwasserstoff-Rest gebunden werden<sup>19,20</sup>).

Muß ein Isomer an drei Punkten vom Rezeptor gebunden werden, um wirksam zu sein, etwa derart, daß B und C (Abb. 1a) Haftgruppen darstellen und D für den biologischen Effekt verantwortlich ist, so ist zu erwarten, daß sein

Enantiomer gänzlich unwirksam ist, da es D nicht in der erforderlichen Weise zum Rezeptor auszurichten vermag (Abb. 1b). In hoher Konzentration kann das inaktive Enantiomer aber zum Hemmstoff werden, wenn der Rezeptor es an den korrekt orientierten Gruppen B und C bindet und damit den Zutritt des aktiven Isomers verhindert. Ist die dritte Gruppe D für die biologische Wirkung nicht verantwortlich, sondern je nach ihrer Orientierung nur förderlich oder hinderlich, so ist zu erwarten, daß sich die beiden Enantiomere nur quantitativ in ihrer Aktivität unterscheiden. Zum Beispiel sind II, IIIa und IIIb Analgetica. Ihre Wirksamkeit nimmt in der Reihenfolge IIIa > II > IIIb ab, d. h. das (–)-Isomer IIIa besitzt die sterisch günstigsten Voraussetzungen für eine Bindung an



den Rezeptor. Im Dimethyl-Derivat IV hat eine der beiden CH<sub>3</sub>-Gruppen am Kohlenwasserstoff die „falsche“ Konfiguration, das Molekül sollte daher nur eine geringe Affinität zum Rezeptor besitzen. In der Tat ist IV weder ein Analgeticum noch wirkt es als Antagonist<sup>19,21</sup>).

### Unterschiede in den Eigenschaften des mit einem Rezeptor gebildeten Komplexes

Ionen- und Dipol-Kräfte, Wasserstoff-Brücken und *van der Waals*sche Kräfte können die Bindung einer biologisch aktiven Substanz an einen Rezeptor bewirken. Es ist nicht zu erwarten, daß die Bildung eines Komplexes mit dem Rezeptor bereits den biologischen Effekt hervorruft. Vielmehr wird dieser Komplex seinerseits chemische Reaktionen starten, umlenken oder blockieren. Unterschiede in der biologischen Wirkung zweier Isomere können also auch erst nach der Vereinigung mit dem Rezeptor sichtbar werden. Nach *Cushny*<sup>22</sup>) sollen sich die Komplexe zweier Enantiomere mit dem gleichen Rezeptor wie Diastereomere verhalten und z. B. verschiedene Löslichkeit besitzen. So hat man die Beobachtung, daß (–)-Adrenalin die Gefäße der Conjunctiva stärker verengt als das (+)-Isomer, durch solche Unterschiede in den physikalischen Eigenschaften des Rezeptor-Komplexes zu deuten versucht.

### 3. Stereospezifität bei Enzymen des Stoffwechsels

Die meisten im Stoffwechsel gebildeten oder abgebauten Verbindungen sind optisch aktiv. Es ist seit langem bekannt, daß Enzyme, Gewebe, Bakterien und Tiere in vielen Fällen Enantiomere chemisch voneinander „unterscheiden“ können<sup>22,23</sup>).

*Neuberg* und *Wohlgemuth*<sup>24</sup>) beobachteten 1902, daß Kaninchen mehr (–)-Arabinose als (+)-Arabinose im Urin ausscheiden, wenn sie die beiden Verbindungen per os oder subcutan erhalten. Im gleichen Jahr berichtete *Mackenzie*<sup>25</sup>), daß (+)-β-Hydroxybuttersäure von Geweben rascher abgebaut wird als das (–)-Isomer. *Lewkowitsch*<sup>26</sup>) zeigte 1883, daß *Penicillium glaucum* (+)-Milchsäure, (+)-Mandelsäure und (–)-Glycerinsäure oxydiert, die Enantiomeren aber fast überhaupt nicht angreift. Durch Kombination kinetischer mit sterischen Untersuchungen ist es in neuerer Zeit gelungen, Reaktionsmechanismen und Modelle für

<sup>15</sup>) D. L. Hammick u. W. E. Chambers, Nature [London] 155, 141 [1945].

<sup>16</sup>) D. Glick, J. biol. Chemistry 60, 209 [1938].

<sup>17</sup>) A. Simonart, Arch. int. Pharmacodyn. 60, 209 [1938].

<sup>18</sup>) H. Veldstra, Pharmacological Reviews 8, 339 [1956].

<sup>19</sup>) A. H. Beckett u. A. F. Casy, J. Pharm. Pharmacol. 6, 986 [1954].

<sup>20</sup>) A. H. Beckett, A. F. Casy, N. J. Harper u. P. M. Phillips, J. Pharm. Pharmacol. 8, 860 [1956].

<sup>21</sup>) A. H. Beckett u. A. F. Casy, J. Pharm. Pharmacol. 7, 1039 [1955].

<sup>22</sup>) A. R. Cushny: Biological Relations of Optically Isomeric Substances. Balliere, Tindall and Cox, London 1926.

<sup>23</sup>) P. Hirsch: Einwirkung der Mikroorganismen auf Eiweißkörper, Berlin 1918.

<sup>24</sup>) C. Neuberg u. J. Wohlgemuth, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 35, 41 [1902].

<sup>25</sup>) A. Mackenzie, J. chem. Soc. [London] 1902, 81, II, 1402.

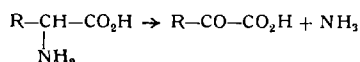
<sup>26</sup>) J. Lewkowitsch, Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 1565 [1883].

die aktiven Zentren einiger Enzyme zu konstruieren (Alkohol-Dehydrogenase<sup>27-29</sup>), Acetylcholinesterase<sup>30,31</sup>), Fumarase<sup>32-34</sup>), Arginase<sup>35</sup>), Enolase<sup>36</sup>), Nieren-Acylase I<sup>37</sup>) u. a. m.). Auch aus der Enzym-Hemmung durch Stereoisomere sind Aufschlüsse über die Natur der aktiven Zentren gewonnen worden (Prostata-Phosphatase<sup>38</sup>)).

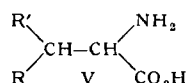
Im folgenden beschreiben wir die Stereoselektivität einiger Enzymklassen. Es wurden vor allem Beispiele gewählt, welche die strukturellen und elektronischen Voraussetzungen der Wechselwirkung zwischen Enzym und Substrat erkennen lassen.

### Aminosäure-Oxydasen

Aminosäure-Oxydasen<sup>39-42</sup>) katalysieren die Reaktion

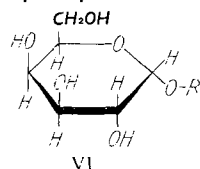


Sie sind so stereospezifisch, daß sie verwendet werden können, um die optische Reinheit von Aminosäure-Enantiomeren zu bestimmen. Zum Beispiel gelingt es, noch 1 Teil eines Isomers in 1000 Teilen des anderen nachzuweisen<sup>44, 45</sup>).



Bei diastereomeren  $\alpha$ -Aminosäuren vom Typ V, beeinflußt die Konfiguration des  $\beta$ -Asymmetriezentrums die Oxydation des L-Isomers durch L-Aminosäure-Oxydase<sup>46</sup>): L-Threonin, L-Phenylserin und L-Allo-isoleucin mit D-Konfiguration am  $\beta$ -Asymmetriezentrum werden langsamer oxydiert als die  $\beta$ -L-Diastereomere. Entsprechend oxydiert D-Aminosäure-Oxydase D-Allo-threonin und D-Iso-leucin mit  $\beta$ -D-Konfiguration schneller als die  $\beta$ -L-Diastereomere. Gleiches gilt für die enzymatische Hydrolyse von Aminosäure-Diastereomeren<sup>46</sup>) und für die enzymatische Decarboxylierung der diastereomeren Phenylserine<sup>47</sup>).

### Hydrolysierende Enzyme



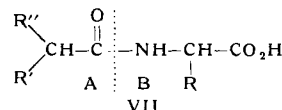
Maltase spaltet  $\alpha$ -glucosidische Bindungen (VI), läßt  $\beta$ -Glucoside aber unangegriffen. Sie ist das klassische Beispiel eines stereospezifischen Enzyms.

- <sup>27</sup>) A. P. Nygaard u. H. Theorell, Acta chem. scand. 9, 1587 [1955].  
<sup>28</sup>) J. van Eys u. N. O. Kaplan, J. Amer. chem. Soc. 79, 2782 [1957].  
<sup>29</sup>) H. R. Levy u. B. Vennesland, J. biol. Chemistry 228, 85 [1957].  
<sup>30</sup>) I. B. Wilson in W. D. McElroy u. B. Glass: The Mechanism of Enzyme Action. The Johns Hopkins Press, Baltimore, Md. 1954, S. 642.  
<sup>31</sup>) F. Bergmann, R. Segal, A. Shimoni u. M. Wurzel, Biochem. J. 63, 684 [1956].  
<sup>32</sup>) V. Massey u. R. A. Alberty, Biochim. biophysica Acta 13, 354 [1954].  
<sup>33</sup>) R. A. Alberty, V. Massey, C. Frieden u. A. R. Fuhlbrigge, J. Amer. chem. Soc. 76, 2485 [1954].  
<sup>34</sup>) C. Frieden u. R. A. Alberty, J. biol. Chemistry 212, 859 [1955].  
<sup>35</sup>) O. A. J. Rohult u. D. M. Greenburg, Arch. Biochem. Biophys. 62, 454 [1956].  
<sup>36</sup>) F. Wold u. C. E. Ballou, J. biol. Chemistry 227, 301, 313 [1957].  
<sup>37</sup>) S. J. Fu, S. M. Birnbaum u. J. P. Greenstein, J. Amer. chem. Soc. 76, 6054 [1954].  
<sup>38</sup>) C. S. Kilsheimer u. B. Axelrod, J. biol. Chemistry 227, 879 [1957] und dort zitierte Literatur.  
<sup>39</sup>) A. Neuberger, Advances in Protein Chemistry 4, 297 [1948].  
<sup>40</sup>) J. P. Greenstein, Advances in Protein Chemistry 9, 122 [1954].  
<sup>41</sup>) H. A. Krebs in: The Relation of Optical Form to Biological Activity in the Amino-Acid Series. Biochemical Symposia No. 1. Cambridge University Press, 1948, S. 2.  
<sup>42</sup>) H. A. Krebs in J. B. Sumner u. K. Myrbäck: The Enzymes. Academic Press, New York 1951, Bd. II, S. 499.  
<sup>43</sup>) A. Meister, L. Levintow, R. B. Kingsley u. J. P. Greenstein, J. biol. Chemistry 192, 535 [1951].  
<sup>44</sup>) F. Karush, J. Amer. chem. Soc. 78, 5519 [1956].  
<sup>45</sup>) M. Winitz, S. M. Birnbaum u. J. P. Greenstein, J. Amer. chem. Soc. 77, 3106 [1955] und dort zitierte Literatur.  
<sup>46</sup>) W. J. Hartman, R. S. Pogrud, W. Drell u. W. G. Clark, J. Amer. chem. Soc. 77, 815 [1955].

Es wurde bereits erwähnt, daß sich ein Rezeptor oder das aktive Zentrum eines Enzyms unter dem sterischen oder elektronischen Einfluß eines Substrates verändern kann. Wahrscheinlich ist es überhaupt Voraussetzung für den raschen Verlauf enzymatischer Reaktionen, daß Enzym und Substrat im aktivierten Zustand komplementäre Strukturen besitzen. Diese Vorstellung fordert für die Struktur eines Rezeptors oder Enzyms eine gewisse Flexibilität, ohne daß damit geometrische Betrachtungen gegenstandslos würden. So wird z. B.  $\alpha$ -Methyl-glucosid (VI, R=CH<sub>3</sub>) vom Enzym Amylomaltase adsorbiert, aber nicht hydrolysiert, denn es hemmt kompetitiv die Hydrolyse der Maltose (VI, R=Glucose)<sup>48</sup>). Offenbar bestimmt also der Rest R, wann Hydrolyse eintritt. Dies ist so gedeutet worden, daß R die Elektronendichte am glucosidischen O-Atom oder die Aktivierungsenergie der Hydrolyse beeinflußt. Nach einer neuen Theorie<sup>49</sup>) soll erst das Substrat die dreidimensionale Struktur des Enzyms am aktiven Zentrum so verändern, daß die katalytisch wirksame Orientierung entsteht („induced fit“). Danach würde VI mit einem Glucose-Rest die katalytischen Gruppen des Enzyms in eine solche Lage bringen können, daß Hydrolyse stattfindet, während VI mit R=Methyl dies nicht vermag.

### Acylasen, Amidasen, Peptidasen

Die Geschwindigkeit, mit der das L- und D-Isomer eines  $\alpha$ -Aminosäure-Derivates vom gleichen Enzym katalytisch verändert wird, kann von der Natur des Substituenten abhängen<sup>40, 50</sup>). Zum Beispiel hydrolysiert Schweinenieren-Acylase I N-Acetyl-L-methionin 1000-mal schneller als N-Acetyl-D-methionin. Mit dem gleichen Enzym und unter den gleichen Bedingungen beträgt das Verhältnis der Hydrolyse-Geschwindigkeiten aber nur 3:1, wenn man den N-Acetyl- durch einen N-Trifluoracetyl-Rest ersetzt.



Enthält die N-Acyl-Gruppe ein Asymmetriezentrum (VII), so beeinflußt dies gleichfalls die Geschwindigkeit der enzymatischen Hydrolyse<sup>37</sup>). Tabelle 2 zeigt das am Beispiel der

VII A	VII B; R' = CH <sub>3</sub> ; R'' = Cl			VII B; R' = CH <sub>3</sub> ; R'' = NH <sub>2</sub>		
R =	L	D	L:D	L	D	L:D
H	23	13	1,8	240	0,5	480
CH <sub>3</sub>	87	19	4,6	1200	3	400
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	290	28	10,4	5650	12	470
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1240	106	11,7	9500	28	340

Tabelle 2. Hydrolyse-Geschwindigkeit ( $\mu\text{Mol/h}$ ) acylierter Aminosäuren mit optisch aktiven Acyl-Resten durch Nieren-Acylase I

Nieren-Acylase I. Mit Pankreas-Carboxypeptidase sind die Unterschiede relativ gering, außer für A = Carbobenzoxy-alanyl.

Ist R'=H, so wird VII mit R''=Cl schneller hydrolysiert als mit R''=H. Umgekehrt verlangsamt sich die Hydrolyse von VII beim Übergang R''=H  $\rightarrow$  R''=Cl, wenn R'=CH<sub>3</sub> ist. Tabelle 2 zeigt, daß die Konfiguration des N-Acyl-Substituenten bei R''=NH<sub>2</sub> einen viel größeren Einfluß auf die Geschwindigkeit der enzymatischen Hydrolyse hat als bei R''=Cl. Vermutlich ermöglicht eine Amino-Gruppe mit L-Konfiguration eine sterisch günstigere Beziehung zwischen Enzym und Substrat und damit auch eine schneller verlaufende Hydrolyse.

<sup>48</sup>) H. Wiemeyer u. M. Cohn, Fed. Proc. 16, 270 [1957].

<sup>49</sup>) D. E. Koshland jr., Proc. natl. Acad. Sci. US. 44, 98 [1958].

<sup>50</sup>) E. L. Bennett u. C. Niemann, J. Amer. chem. Soc. 72, 1798 [1950].

Aus Tabelle 3 geht hervor, daß die Hydrolyse von Dipeptiden mit Leucin-Aminopeptidase stärker durch die Konfiguration als durch die Natur der carboxyl-endständigen Aminosäure beeinflusst wird<sup>61)</sup>. Außerdem muß der Leucyl-Rest L-Konfiguration besitzen, damit das Dipeptid überhaupt gespalten wird.

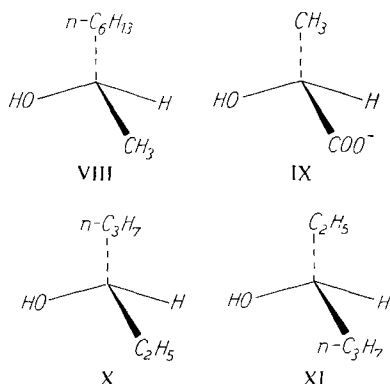
Substrat	relat. Aktiv.	Substrat	relat. Aktiv.
L-Leucyl-glycin . . . .	105	D-Leucyl-glycin	0
L-Leucyl-L-leucin . . .	100	L-Leucyl-D-leucin	0,7
L-Leucyl-L-isoleucin . .	80	L-Leucyl-D-isoleucin	0
L-Leucyl-L-valin . . . .	65	L-Leucyl-D-valin	0
L-Leucyl-L-alanin . . .	60	L-Leucyl-D-alanin	3
L-Leucyl-L-phenylalanin . . . . .	22	L-Leucyl-D-phenylalanin	0,45
L-Leucyl-L-tyrosin . .	15	D-Leucyl-L-tyrosin	0

Tabelle 3. Hydrolyse von Leucyl-Dipeptiden durch Leucin-Aminopeptidase

### Biologische Oxydationen

Dehydrogenasen besitzen eine starke stereochemische Spezifität. So oxydiert Milchsäure-Dehydrogenase (aus Herz- oder Skelett-Muskel) nur L-(+)-Milchsäure<sup>52-54)</sup>,  $\alpha$ -Glycerophosphat-Dehydrogenase nur L- $\alpha$ -Glycerophosphat<sup>55)</sup>, Äpfelsäure-Dehydrogenase nur L-Äpfelsäure<sup>56)</sup> usw. Eine DPN-abhängige  $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase oxydiert nur Steroide mit einer 17 $\beta$ -OH-Gruppe<sup>57)</sup>. Vennesland und Westheimer<sup>58)</sup> schrieben 1954: „Man sucht in der Literatur vergeblich nach einer DPN-abhängigen Dehydrogenase, die keine Stereospezifität für ihr Substrat zeigt“.

Die Spezifität der DPN-abhängigen Hefe-Alkoholdehydrogenase gegenüber Alkoholen vom Typ RR'CHOH scheint durch drei Faktoren bestimmt zu sein: durch den nucleophilen Charakter des Alkohols, die Größe der Alkohol-Molekel und durch die Orientierung der Gruppen<sup>28)</sup>. Ist R=H, so nimmt die Oxydierbarkeit des Alkohols mit wachsender Länge des Kohlenwasserstoff-Restes R' ab, wie dies auf Grund der verminderten „Acidität“ der OH-Gruppe zu erwarten ist. Die Bedeutung sterischer Faktoren zeigt die Tatsache, daß L-(+)-Octanol-(2) (VIII) und D-(-)-Lactat (IX) Substrate der Alkohol-Dehydrogenase sind, ihre Enantiomere dagegen nicht angegriffen werden.



<sup>61)</sup> E. L. Smith, N. C. Davis, E. Adams u. D. H. Spackman in W. D. McElroy u. B. Glass: The Mechanism of Enzyme Action, The Johns Hopkins Press, Baltimore, Md., 1954, S. 291.

<sup>52a)</sup> F. A. Loewus, P. Ofner, H. F. Fisher, F. H. Westheimer u. B. Vennesland, J. biol. Chemistry 202, 699 [1953]; <sup>b)</sup> F. A. Loewus, F. H. Westheimer u. B. Vennesland, J. Amer. chem. Soc. 75, 5018 [1953].

<sup>53)</sup> F. Kubowitz u. P. Ott, Biochem. Z. 314, 94 [1943].

<sup>54)</sup> J. B. Nielands, J. biol. Chemistry 199, 373 [1952].

<sup>55)</sup> F. Schlenk in J. B. Sumner u. K. Myrbäck: The Enzymes. Academic Press, New York 1951, Bd. 11, Teil 1, S. 250.

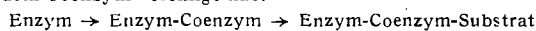
<sup>56)</sup> S. Ochoa: ebenda, S. 99.

<sup>57)</sup> P. Talalay, M. M. Dobson u. D. F. Tapley, Nature [London] 170, 620 [1952].

<sup>58)</sup> B. Vennesland u. F. H. Westheimer in W. D. McElroy u. B. Glass: The Mechanism of Enzyme Action. The Johns Hopkins Press, Baltimore, Md. 1954, S. 357.

VIII und IX besitzen die gleiche Konfiguration am Asymmetriezentrum. Es ist anzunehmen, daß in VIII die OH- und CH<sub>3</sub>-Gruppe sowie das H-Atom zur Enzymoberfläche gerichtet sind, denn DL-3-Hexanol (X und XI) ist kein Substrat der Alkohol-Dehydrogenase. Entsprechend sollte die Carboxyl-Gruppe des D-(-)-Lactates am Enzym die Position der Methyl-Gruppe des Octanols (VIII) einnehmen. Wahrscheinlich stimmen die Resultate dieser in-vitro-Untersuchungen mit der Spezifität der Alkohol-Dehydrogenase in vivo überein, denn Hefe reduziert 2-Octanon zu (+)-Octanol-(2)<sup>59)</sup>.

Die Spezifität der Reaktion wird offenbar durch den Enzym-Coenzym-Komplex bestimmt und nicht durch das Enzym allein, denn das Substrat wird erst gebunden, nachdem sich das Enzym mit dem Coenzym vereinigt hat:



und DPN-Analoga können die Spezifität des Systems verändern<sup>28)</sup>. Man hat versucht, die Spezifität mit der Annahme zu erklären, daß das Substrat-Molekül zwischen vier ans Enzym gebundene Coenzym-Molekeln passen müsse<sup>28)</sup>. Dem entspricht, daß vom Enzym vier Moleküle Coenzym<sup>28,60)</sup> aber gleichzeitig nur ein Molekül des Substrates aufgenommen werden und daß Veränderungen an der DPN-Tetrade die Spezifität des Systems ändern.

Die stabile Geometrie, die man für den Enzym-Coenzym-Komplex annehmen muß, um die Stereospezifität gegenüber dem Substrat zu verstehen, erklärt auch die Stereospezifität der Wasserstoff-Übertragung zum Nicotinamid-Ring des DPN. Levy, Vennesland und Mitarbeiter<sup>29)</sup> zeigten, daß bei der DPN-abhängigen, enzymatischen Oxydation verschiedener Alkohole und entsprechend bei der enzymatischen Reduktion von Aldehyden Wasserstoff stereospezifisch und direkt zwischen dem Substrat und der Stellung 4 des Nicotinamid-Ringes übertragen wird. Dabei können die Enzyme offenbar zwischen pseudo-axialem (a') und pseudo-äquatorialem (e') Wasserstoff (H<sub>A</sub> bzw. H<sub>B</sub> in Abb. 4A) unterscheiden. Tabelle 4 zeigt dies am Beispiel einiger Dehydrogenasen. Solange nicht bekannt ist, welches Enzym mit H<sub>A</sub> und welches mit H<sub>B</sub> (Abb. 4) reagiert, bezeichnet man die Stereospezifität mit den Buchstaben  $\alpha$  und  $\beta$ .  $\alpha$ -Spezifität weisen alle Enzyme auf, die Wasserstoff auf die gleiche Seite des Pyridin-Ringes übertragen wie Alkohol-Dehydrogenase.

Dehydrogenase	Quelle	Stereospez.
Alkohol (mit Äthanol) . .	Hefe, <i>Pseudomonas</i> , Leber, Weizenkeim	$\alpha$
Alkohol (mit Isopropanol)	Hefe	$\alpha$
Acetaldehyd . . . . .	Leber	$\alpha$
L-Lactat . . . . .	Herzmuskel	$\alpha$
L-Malat . . . . .	Schweineherz, Weizenkeim	$\alpha$
D-Glycerat . . . . .	Spinat	$\alpha$
Dihydro-ortsäure . . . .	<i>Zymobacterium</i> <i>oroticum</i>	$\alpha$
$\alpha$ -Glycerophosphat . . . .	Muskel	$\beta$
3-Phosphoglycerinaldehyd . . . . .	Hefe, Muskel	$\beta$
L-Glutamat . . . . .	Leber	$\beta$
D-Glucose . . . . .	Leber	$\beta$
$\beta$ -Hydroxysteroid . . . . .	<i>Pseudomonas</i>	$\beta$
DPNH-Cytochrom c . . .	Rattenleber-Mitochondrien, Schweineherz	$\beta$
DPNH (Transhydrogenase) . . . . .	<i>Pseudomonas</i>	$\beta$

Tabelle 4. Stereospezifität einiger Dehydrogenasen für DPN. Nicht alle aufgeführten Enzyme katalysieren eine direkte Wasserstoff-Übertragung

Geometrisch ist diese Stereospezifität nur vorstellbar, wenn Enzyme verschiedener Spezifität das Coenzym an entgegengesetzten Seiten des Pyridin-Ringes binden<sup>61)</sup>. Es

<sup>59)</sup> C. Neuberg u. F. F. Nord, Ber. dtsch. chem. Ges. 52, 2237 [1919].

<sup>60)</sup> J. E. Hayes jr. u. S. F. Velick, J. biol. Chemistry 207, 225 [1955].

<sup>61)</sup> S. F. Velick, Ann. Rev. Biochem. 25, 257 [1956].

scheint, daß DPN von einem Enzym zu einem anderen mit umgekehrter Spezifität übertragen werden kann, ohne zwischendurch in freier Form aufzutreten. Auf diese Weise könnten bestimmte Stoffwechselwege vor anderen bevorzugt werden. Abb. 4 zeigt schematisch die Konformationsänderung des Dihydropyridin-Ringes beim Übergang zwischen zwei Enzymen entgegengesetzter Stereospezifität.

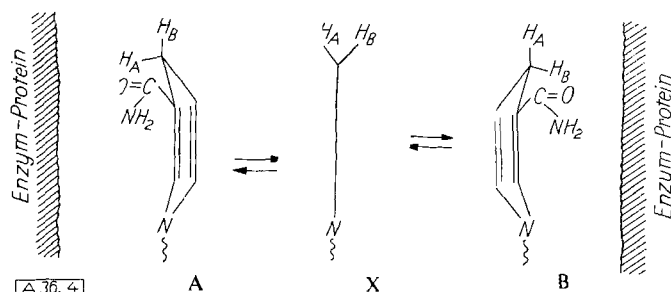
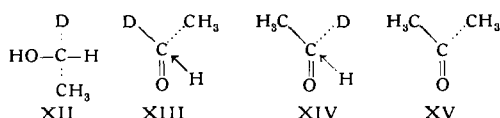


Abb. 4. Konformations-Änderung des Dihydropyridin-Ringes von DPNH beim Übergang zwischen zwei Enzymen (A und B) entgegengesetzter Stereospezifität. X = Übergangszustand

Daß Alkohol-Dehydrogenase nicht nur in Bezug auf ihr Coenzym, sondern auch für das Substrat stereospezifisch ist, zeigt die Tatsache, daß  $\text{CH}_3\text{-CDO}$  zu reinem (–)-1-Deutero-Äthanol (XII) reduziert wird. Die in Formel XIII veranschaulichte Reaktion wird also katalysiert, Reaktion XIV dagegen nicht, und das Substrat muß in ganz bestimmter Weise zum Enzym orientiert sein. Offenbar spielt die Stellung der Methyl-Gruppe hierbei keine entscheidende Rolle, denn Aceton (XV) wird von Alkohol-Dehydrogenase zu Isopropanol reduziert<sup>62, 63)</sup>.



Es gibt weitere Beispiele für die Fähigkeit von Enzymen, zwischen chemisch identischen Gruppen zu unterscheiden<sup>64–66)</sup> oder bevorzugt eine Seite eines symmetrischen Moleküls anzugreifen<sup>62, 67, 68)</sup>. So wird beim Abbau der Citronensäure über Aconitinsäure zu Isocitronensäure nur eine der beiden Carboxymethyl-Gruppen verändert<sup>66)</sup>. Und bei der Dehydratisierung von L-Äpfelsäure zur Fumarsäure durch das Enzym Fumarase wird stets nur eines der beiden Methylen-H-Atome abgespalten (cis-Eliminierung)<sup>67, 68)</sup>. Gewöhnlich erklärt man diese Reaktionen durch eine Dreipunktbindung zwischen Substrat und Enzym. Sie lassen sich aber auch mit Hilfe unterschiedlicher Bildungsgeschwindigkeiten diastereomerer Übergangszustände deuten<sup>69)</sup>.

#### 4. Stereoisomerie bei biologisch aktiven Verbindungen

##### Antigen-Antikörper-Systeme

Antigen-Antikörper-Reaktionen zeigen eine hohe Spezifität<sup>70, 71)</sup>. Ein Antikörper verhält sich, als wäre er mit dem Antigen als Matrice gebildet worden. Antikörper sind Serum-γ-Globuline und unterscheiden sich trotz ihrer spezifi-

schen Reaktionen nur wenig, wenn überhaupt, in ihrer Zusammensetzung. Die Kombination eines Antikörpers mit seinem Antigen wird durch ein Muster positiver und negativer Ladungen, durch Dipol-Kräfte und Höhlen im Antikörper, die der Struktur des Antigens komplementär sind, erklärt.

Landsteiner<sup>72)</sup> diazotierte p-Aminophenyl-arsonsäure ( $\text{H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-AsO}_3\text{H}_2$ ) und kuppelte das Diazoniumsalz mit Schaf-Serum-Protein. Wiederholte Injektion des Produktes in Kaninchen führte zur Bildung von Antikörpern im Kaninchen-Serum. Diese Antikörper präzipitierten mit Verbindungen, die durch Kupplung des gleichen Diazoniumsalzes mit Proteinen, die keine Beziehung zu Schaf-Serum-Protein haben, dargestellt wurden. Die Antikörper waren also für die p-Phenylarsonsäure-Gruppierung, nicht für das sehr viel größere Eiweißmolekül, spezifisch. Man bezeichnet die Gruppen in einem Antigen, welche die Spezifität der Antikörper bestimmen, als determinante Gruppen. Später zeigte Landsteiner<sup>73)</sup>, daß (+)- und (–)-determinante Gruppen Antikörper ergeben, die zwischen den Enantiomeren unterscheiden können. Die (+)-, (–)- und meso-Isomere der Weinsäure (XVI), (XVII) und (XVIII) wurden in die p-Aminotartronsäure-Derivate,



überführt, diese diazotiert, mit Proteinen gekuppelt und verwendet, um Kaninchen zu immunisieren.

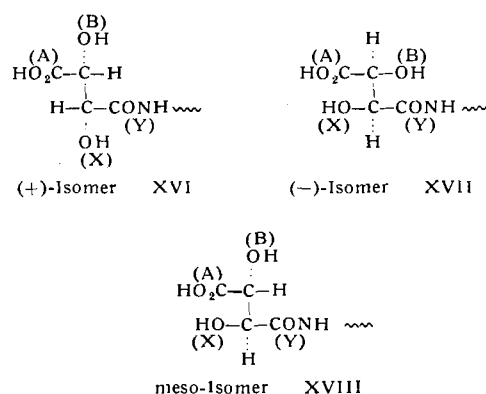


Tabelle 5 zeigt, wann man beim Zusammenmischen von Antiserum und optimalen Mengen Antigen einen Niederschlag erhält. Man sieht, daß die Stärke des Niederschlages jeweils der entspricht, die man auf Grund der Orientierung der Gruppen A, B, X und Y voraussagen würde.

Antiserum gegen	Antigen					
	(–)-XVII		(+)–XVI		meso- XVIII	
	gleich orient. Gruppen	Niederschlag	gleich orient. Gruppen	Niederschlag	gleich orient. Gruppen	Niederschlag
(–)-XVII	ABXY	+++	AY	Spur	AXY	+
(+)–XVI	AY	0	ABXY	+++	ABY	+
meso-XVIII	AXY	Spur	ABY	0	ABXY	++++

Tabelle 5. Niederschlagsmengen bei der Reaktion zwischen isomeren Tartronsäure-Antigenen und homologen bzw. heterologen Antiseren

Auch Antigene, die man durch die Bindung von Kohlenhydraten an Proteine erhält, geben stereoselektive Antikörper. Dabei scheint die Konfiguration an C-4 bei Mono- und Disacchariden sowie bei den entsprechenden Hexos-

<sup>62)</sup> E. S. G. Barron u. S. Levine, Arch. Biochem. Biophys. 41, 175 [1952].

<sup>63)</sup> K. Burton u. T. H. Wilson, Biochem. J. 54, 86 [1953].

<sup>64)</sup> Van R. Potter u. C. Heidelberger, Nature [London] 164, 180 [1949].

<sup>65)</sup> H. F. Fischer, E. E. Conn, B. Vennesland u. F. H. Westheimer, J. biol. Chemistry 202, 687 [1953].

<sup>66)</sup> P. E. Wilcox, C. Heidelberger u. Van R. Potter, J. Amer. chem. Soc. 72, 5019 [1950].

<sup>67)</sup> R. A. Alberty, W. G. Miller u. H. F. Fischer, J. Amer. chem. Soc. 79, 3973 [1957].

<sup>68)</sup> T. C. Farrar, H. S. Gutowsky, R. A. Alberty u. W. G. Miller, J. Amer. chem. Soc. 79, 3978 [1957].

<sup>69)</sup> P. Schwartz u. H. E. Carter, Proc. natl. Acad. Sci. US. 40, 499 [1954].

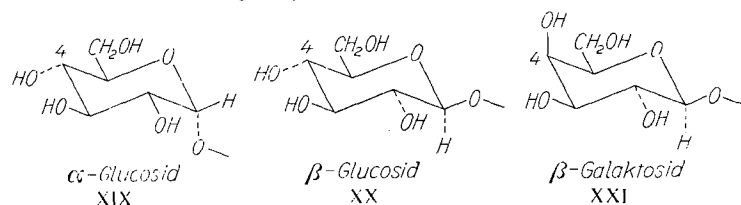
<sup>70)</sup> J. R. Marrack u. E. S. Orlans in W. Klyne u. P. B. D. de la Mare: Progress in Stereochemistry. Butterworths Scientific Publications, London 1958, S. 228.

<sup>71)</sup> D. Pressmann: Molecular Structure and Biological Specificity. Publ. No. 2, American Institute of Biological Sciences, 1957, S. 1.

<sup>72)</sup> K. Landsteiner: The Specificity of Serological Reactions. 2. Aufl. Harvard University Press, Cambridge, Mass. 1945.

<sup>73)</sup> K. Landsteiner u. J. van der Scheer, J. exptl. Medicine 50, 407 [1929].

aminen und Hexuronsäuren den Grad der Selektivität stärker zu bestimmen als die Konfiguration an C-1, wie die Daten der Tabelle 6 zeigen<sup>70</sup>).



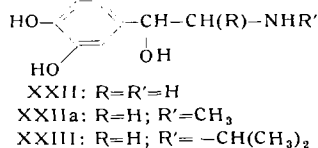
Antiserum gegen	Antigen		
	$\alpha$ -Glucosid (XIX)	$\beta$ -Glucosid (XX)	$\beta$ -Galaktosid (XXI)
$\alpha$ -Glucosid .....	+++	++	0
$\beta$ -Glucosid .....	++	++++	0
$\beta$ -Galaktosid .....	0	0	+++

Tabelle 6. Niederschlagsmengen bei der Reaktion zwischen Kohlenhydrat-Antigenen und homologen bzw. heterologen Antiseren

### Sympathomimetisch wirksame Verbindungen

Sympathomimetische Amine, z. B. Adrenalin, sind Verbindungen, die ähnliche pharmakologische Wirkungen hervorbringen, wie man sie nach der Stimulierung des sympathischen Nervensystems beobachtet. Sie erhöhen den Blutdruck, beschleunigen den Herzschlag und beeinflussen die glatte Muskulatur. Mehrere pharmakologische Tests beruhen auf diesen Wirkungen.

Die ganze Stoffgruppe zeigt eine ausgesprochene Abhängigkeit der biologischen Aktivität von der Stereoisomerie. So ersieht man aus Tabelle 7 die relative bronchien-erweiternde Wirkung der optischen Antipoden von Noradrenalin (XXII), Adrenalin (XXIIa) und Isopropyl-noradrenalin (XXIII).



Verbindung	relat. Akt.	Akt.-Verh. (-): (+)
(-)-Noradrenalin .....	1	70
(+)-Noradrenalin .....	0,014	
(-)-Adrenalin .....	58	45
(+)-Adrenalin .....	1,3	
(-)-Isopropyl-noradrenalin ...	270	800
(+)-Isopropyl-noradrenalin ...	0,33	

Tabelle 7. Bronchodilatatorische Aktivität des Adrenalins und seiner Derivate an der Meerschweinchenlunge

Mit anderen Testmethoden findet man ähnliche Werte für das Aktivitäts-Verhältnis von (-)-Isomer: (+)-Isomer. Zum Beispiel wurden für Isopropyl-noradrenalin folgende Zahlen angegeben<sup>74</sup>):  
 Blutdruck der Katze 600:1 bis 1600:1  
 Blutdruck des Hundes 300:1 bis 600:1  
 Hemmende Wirkung am Katzen-Uterus in situ 200:1 bis 800:1  
 am isolierten Ratten-Uterus 800:1 bis 1600:1

Das Aktivitäts-Verhältnis der Noradrenalin-Isomere variiert gleichfalls je nach Tier- und Gewebeart<sup>75</sup>):

Blutdruck des Hundes 27:1  
 Kaninchen-Ohr 12:1 bis 18:1  
 Kaninchen-Darm 60:1  
 Meerschweinchen-Darm 27:1  
 Ratten-Uterus (nicht schwanger) 4:1  
 Meerschweinchen-Lunge (durchströmt) 60:1  
 Meerschweinchen-Lunge (Histamin-Asthma) 20:1.

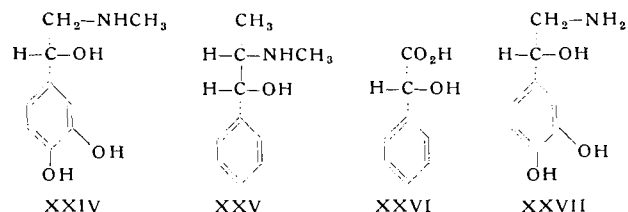
<sup>74</sup>) A. M. Lands, F. P. Luduena u. B. F. Tullar, J. Pharmacol. 111, 469 [1954].

<sup>75</sup>) F. P. Luduena, C. Ananenko, O. H. Siegmund u. L. C. Miller, J. Pharmacol. 95, 155 [1949].

Das natürlich vorkommende (-)-Adrenalin ist durchschnittlich 12- bis 20-mal wirksamer als das (+)-Isomer<sup>76</sup>), den arteriellen Blutdruck erhöht es 12- bis 15-mal stärker<sup>77</sup>).

Auf chemischem Wege konnte kürzlich bewiesen werden<sup>78</sup>), daß (-)-Adrenalin (XXIV) die gleiche Konfiguration besitzt wie D-(-)-Mandelsäure (XXVI). Aus der biogenetischen Beziehung zwischen (-)-Noradrenalin und (-)-Adrenalin<sup>79</sup>) folgt auch die absolute Konfiguration des (-)-Noradrenalins (XXVII).

Die Konfiguration des (-)-Ephedrins (XXV) war bereits früher aus seiner Beziehung zur D-(-)-Mandelsäure<sup>80,81</sup>) und zum Alanin<sup>81,82</sup>) bestimmt worden.



Easson und Stedman<sup>83</sup>) versuchten die unterschiedlichen Aktivitäten der Adrenalin-Isomere durch Unterschiede in der Bindung an einen Rezeptor zu erklären. Sie nahmen an, daß nur das (-)-Isomer in vollständigen Kontakt mit dem Rezeptor kommen könne und daß sich der weniger aktive Antipode physiologisch so verhält, als fehle ihm eine der bindenden Gruppen. Bei sympathomimetischen Aminen scheinen die basische und alkoholische Gruppe sowie der Phenyl-Rest für eine maximale Wirkung auf den Blutdruck notwendig zu sein. Wird das Molekül durch den Dihydroxyphenyl-Rest und die bei physiologischem p<sub>H</sub> als Kation vorliegende Amino-Gruppe an den Rezeptor gebunden, so kann das (-)-Isomer in der in Abb. 5 dargestellten Anordnung auch seine OH-Gruppe zum Rezeptor ausrichten, während das (+)-Isomer dies nicht vermag. Es stimmt mit dieser Vorstellung überein, daß Desoxyadrenalin (XXVIII) etwa die gleiche Wirkung auf den arteriellen Blutdruck ausübt wie (+)-Adrenalin<sup>77</sup>). Beide Verbindungen können nur den aromatischen Ring und die Amino-Gruppe wie (-)-Adrenalin zum Rezeptor ausrichten.

Ebenfalls mit der in Abb. 5 gezeigten Vorstellung im Einklang sind die älteren Befunde Schaumanns<sup>84</sup>), wonach das (+)-Isomer von Corbasil [1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-aminopropan-1-ol] etwa die gleiche Aktivität wie 1-Desoxy-corbasil besitzt. Beide Verbindungen sind etwa 160-mal weniger wirksam als (-)-Corbasil und unterscheiden sich auch qualitativ von diesem in gleicher Weise.

Ephedrin (XXV) und verwandte Verbindungen haben ähnliche pharmakologische Wirkungen wie Adrenalin, die jedoch nach Dauer und Mechanismus verschieden sind. (-)-Ephedrin besitzt die gleiche Konfiguration wie (-)-Adrenalin und ist etwa dreimal so aktiv wie (+)-Ephedrin. Dagegen ist die (+)-Form des diastereomeren  $\psi$ -Ephedrins siebenmal wirksamer als die (-)-Form<sup>85</sup>).

<sup>76</sup>) M. L. Tainter, J. Pharmacol. 40, 43 [1930]; M. L. Tainter u. M. A. Seidenfeld, ebenda 40, 23 [1930].

<sup>77</sup>) H. Blaschko, Proc. roy. Soc. [B] 137, 307 [1950].

<sup>78</sup>) P. Pratesi, A. La Manna, A. Campiglio u. V. Ghislandi, J. chem. Soc. [London] 1958, 2069.

<sup>79</sup>) C. E. Dalglish, J. chem. Soc. [London] 1953, 3323.

<sup>80</sup>) K. Freudenberg, E. Schoeffel u. E. Braun, J. Amer. chem. Soc. 54, 234 [1932].

<sup>81</sup>) W. Leithe, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 660 [1932].

<sup>82</sup>) K. Freudenberg u. F. Nikolai, Liebigs Ann. Chem. 510, 223 [1934].

<sup>83</sup>) L. H. Easson u. E. Stedman, Biochem. J. 27, 1257 [1933].

<sup>84</sup>) O. Schaumann, Medicine in its Clinical Aspects 3, 361 [1938].

<sup>85</sup>) K. K. Chen, C. K. Wu u. E. Henriksen, J. Pharmacol. 36, 363 [1929].

(-)-Norephedrin übertrifft die blutdrucksteigernde Wirkung des (+)-Isomers um den Faktor 1,5. Die enantiomeren  $\psi$ -Norephedrine besitzen etwa gleiche Aktivität<sup>86,87</sup>).

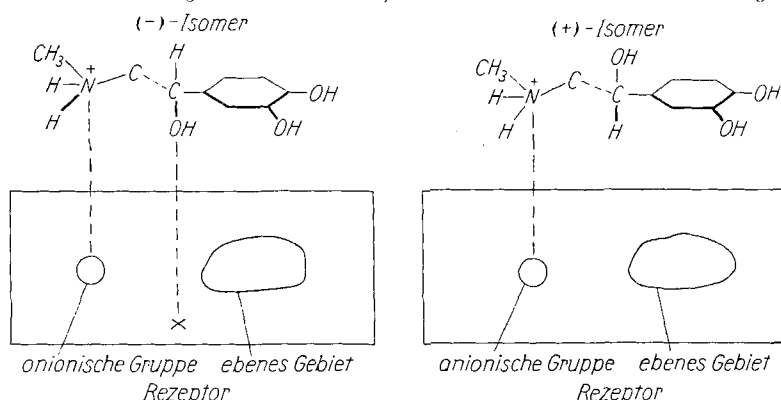


Abb. 5.

Orientierung von (-)- und (+)-Adrenalin zu einer Rezeptor-Oberfläche

### Spasmolytica

Tabelle 8 zeigt, daß auch bei den Substanzen mit atropin-ähnlicher Wirkung die räumliche Struktur die biologische Aktivität beeinflusst. Die absoluten Konfigurationen der Enantiomere sind noch unbekannt, so daß sich nicht erkennen läßt, ob die funktionellen Gruppen der aktiveren Isomere geometrisch in gleicher Weise angeordnet sind.

$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{H}_5\text{C}_6-\text{C}-\text{R} \\   \\ \text{R}' \end{array}$	$\text{R} =$	$\text{R}' =$	Aktivität	Lit.
			Cholinolyt. Akt. am Kaninchen-Ileum [(-)-Hyoscyamin = 100]	<sup>88)</sup>
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	(-) 47 (+) 0,3	
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	(-) 30 (+) 1	
$-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	(+):(-) mind. = 4	
			Relat. Akt. (Atropin = 1) Mydriasis	<sup>89)</sup>
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	(-) 0,06 (+) 0,003	
Hydrochlorid			(-) 0,10 (+) 0,002	
Methojodid			(-) 0,62 (+) 0,01	
Äthojodid			(-) 0,76 (+) 0,004	
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	(-) 0,12 (+) 0,025	
Hydrochlorid			(-) 0,075 (+) 0,71	
Methojodid			(-) 1,1 (+) 0,034	
Äthojodid			(-) 0,41 (+) 0,11	
$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_5\text{C}_6-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \\   \\ \text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$			Meersch.-Ileum (-) 50 (+) 0,3	<sup>90)</sup>

Tabelle 8. Aktivitäten einiger Spasmolytica

<sup>86)</sup> E. E. Swanson, C. C. Scott, H. M. Lee u. K. K. Chen, J. Pharmacol. 79, 329 [1943].

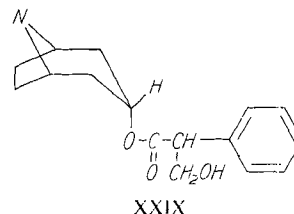
<sup>87)</sup> C. Jarowski u. W. Hartung, J. org. Chemistry 8, 564 [1943].

<sup>88)</sup> J. P. Long, F. P. Luduena, B. F. Tullar u. A. M. Lands, J. Pharmacol. 117, 29 [1956].

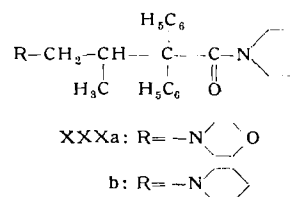
<sup>89)</sup> W. M. Duffin u. A. F. Green, Brit. J. Pharmacol. 10, 383 [1955].

<sup>90)</sup> A. G. Harms in: Scientific Communications. Brocades, Amsterdam 1955/1956, Bd. VI, S. 39.

Nach Long et al.<sup>88</sup>) sollten die funktionellen Gruppen beim (-)-Hyoscyamin (XXIX) eine nahezu optimale räumliche Verteilung besitzen, denn dieses Isomer ist biologisch besonders wirksam. Die Autoren nehmen an, daß die Verbindung mit dem Amin-Stickstoff, der Carbonyl- und Hydroxyl-Gruppe sowie mit dem aromatischen Ring vom Rezeptor gebunden wird, und konstruieren ein Modell für die Rezeptor-Oberfläche, das jedoch angesichts der Flexibilität des Hyoscyamin-Moleküls und der nicht gesicherten Konfiguration des Tropin-Kernes größtenteils spekulativ ist.



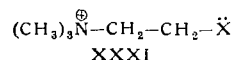
Bei Verbindungen vom Typ XXX hängt die relative mydriatische Aktivität der optischen Isomere von der Applikationsart ab<sup>91</sup>). Bei subcutaner Verabreichung ist allein das (+)-Isomer von XXXa wirksam, was bei oraler Gabe nicht gilt. Umgekehrt besitzt das (+)-Isomer von XXXb subcutan etwa die gleiche Aktivität wie das (-)-Isomer, ist diesem aber bei oraler



Applikation überlegen. Offenbar werden diese Verbindungen erst im Stoffwechsel in wirksame Produkte umgewandelt, denn in vitro rufen sie keinen spasmolytischen Effekt hervor und Mydriasis entwickelt sich nur langsam. — Verschiedene Wirkungsorte können bei spasmolytischen Verbindungen eine verschiedene Stereoselektivität aufweisen. So ist (-)-Hyoscin peripher wirksamer als das (+)-Isomer, während der zentral dämpfende Effekt beider Isomere gleich ist<sup>92,93</sup>). Gleiches gilt entsprechend für (-)-Hyoscyamin<sup>94</sup>).

### Acetylcholinesterase-Antagonisten

Friess und Mitarbeiter<sup>95,96</sup>) zeigten, daß gereinigte Acetylcholinesterase aus Gewebe des Zitteraals durch eine Verbindungsklasse der Struktur (XXXI) gehemmt wird. In



der Formel ist X eine Stelle hoher Elektronendichte, z. B. ein Halogen-, Sauerstoff- oder tertiäres Stickstoff-Atom. Um den Einfluß des Abstandes zwischen X und der quartären Amino-Gruppe auf die Inhibitor-Wirkung zu erkennen, untersuchten sie die Verbindungen XXXII–XXXV. Bei den Fünfring-Verbindungen ließ sich der O–N-Abstand genau berechnen, bei den Sechsring-Verbindungen sind die Werte infolge der verschiedenen Konformationen des Ringes und der Substituenten etwas unsicher. Aus Tabelle 9 ist

<sup>91)</sup> P. A. J. Janssen u. A. H. Jageneau, J. Pharm. Pharmacol. 9, 381 [1957].

<sup>92)</sup> A. R. Cushny, J. Pharmacol. 17, 41 [1921].

<sup>93)</sup> G. Kroneberg, Arch. exptl. Path. Pharmacol. 225, 522 [1955].

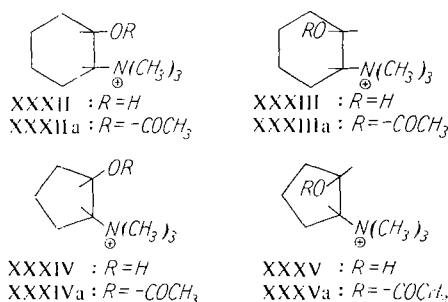
<sup>94)</sup> W. F. v. Oettingen in Heffter: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Verlag Springer, Berlin 1937, Suppl. 3, S. 1.

<sup>95)</sup> S. L. Friess u. W. J. Carville, J. Amer. chem. Soc. 76, 1363, 2260 [1954]; H. D. Baldrige jr., W. J. Carville u. S. L. Friess, ebenda 77, 739 [1955].

<sup>96)</sup> S. L. Friess u. H. D. Baldrige jr., J. Amer. chem. Soc. 78, 2482 [1956].



zu sehen, daß die cis-Alkohole XXXII und XXXIV bessere Inhibitoren sind als die trans-Isomere.



Verbindung	Ringgröße	K <sub>I</sub> × 10 <sup>4</sup>	O-N [Å]
XXXII, (±)-cis . . . .	6	1,1	2,5–2,9
XXXIII, (±)-trans . .	6	2,1	2,9–3,7
XXXIV, (±)-cis . . .	5	0,75	2,51
XXXV, (±)-trans . .	5	0,89	3,45

Tabelle 9. Dissoziations-Konstanten für den Enzym-Inhibitor-Komplex bei der Acetylcholinesterase-Hemmung durch diastereomere Amino-alkohole

Entsprechend werden die cis-Acetate XXXIIa und XXXIVa leichter vom Enzym hydrolysiert als die trans-Acetate XXXIIIa und XXXVa (Tabelle 10).

Verbindung	Ringgröße	relat. Hydrolyse-Geschw. unter optim. Bedingg.
Acetylcholin . . . . .		1,00
XXXIIa, (±)-cis . . . .	6	1,14
XXXIIIa, (±)-trans . .	6	1,06
XXXIVa, (±)-cis . . . .	5	1,43
XXXVa, (±)-trans . . .	5	1,07

Tabelle 10. Quaternäre Aminoacetate als Substrate für Acetylcholinesterase

## Pflanzenwuchsstoffe

Auf die Bedeutung stereochemischer Faktoren für die Aktivität von Pflanzenwuchsstoffen wiesen erstmals Kögl und Verkaarik<sup>97, 98</sup> hin. Sie fanden, daß (+)-α-(3-Indol)-propionsäure im Avena-Test 30-mal wirksamer ist als das (–)-Isomer. Allerdings wurde später klar, daß dieser Unterschied durch selektive Absorption des (–)-Isomers zustande kommt und die beiden Enantiomere in anderen Testen die gleiche Aktivität besitzen. Nach Koepfli, Thimann und Went<sup>99</sup> muß eine Verbindung die folgenden Strukturmerkmale aufweisen, um das Längenwachstum pflanzlicher Zellen fördern zu können: a) ringförmiger Kern, b) Doppelbindung im Ring, c) Seitenkette mit einer –CO<sub>2</sub>H-Gruppe (oder einer leicht in –CO<sub>2</sub>H umwandelbaren Gruppe), d) mindestens ein C-Atom zwischen Ring und –CO<sub>2</sub>H-Gruppe, e) eine bestimmte räumliche Beziehung zwischen Carboxyl-Gruppe und Ring. Diese letzte Bedingung wird dadurch verdeutlicht, daß z. B. cis-Zimtsäure als Wuchsstoff aktiv ist, trans-Zimtsäure dagegen nicht<sup>100</sup>. Ebenso stimulieren cis-2-Phenyl-cyclopropan-1-carbonsäure und cis-1.2.3.4-Tetrahydro-naphthyliden-1-essigsäure das Pflanzenwachstum, während die trans-Isomere in beiden Fällen inaktiv sind<sup>101, 102</sup>. Molekül-Modelle zeigen, daß bei den

genannten Verbindungen Ring und Carboxyl-Gruppe in den trans-Isomeren nahezu planar sind, wogegen in den cis-Isomeren die Ebene der Carboxyl-Gruppe nicht mit der Ring-Ebene zusammenfällt. Nach Veldstra<sup>103</sup> soll sich die Zunahme der Wuchsstoff-Aktivität beim Übergang von α-Naphthoesäure zur 1.2.3.4-Tetrahydro-naphthoesäure in gleicher Weise erklären lassen.

Kürzlich sind mehrere Beispiele optischer Antipoden mit unterschiedlicher Wuchsstoff-Aktivität bekannt geworden (s. Tabelle 11). Die Unterschiede lassen sich nicht auf Verteilungs-Effekte zurückführen, denn die Substanzen wurden in Immersions-Testen geprüft, bei denen praktisch keine Transport-Probleme auftreten. Die Ergebnisse lassen sich durch Wechselwirkung des aktiveren Enantiomers mit einem für die Wuchsstoff-Wirkung verantwortlichen, asymmetrischen Zellbestandteil oder Rezeptor deuten<sup>104</sup>.

RO-CH(CH <sub>3</sub> )-CO <sub>2</sub> H R =	aktiveres Isomer		Lit.
	Drehung	Konfig.	
Phenyl . . . . .	(+)	D	106)
p-Chlorphenyl . . . . .	(+)	D	
2.4-Dichlorphenyl . . . . .	(+)	D	107–109)
3.4-Dichlorphenyl . . . . .	(+)	D	106)
2.4.5-Trichlorphenyl . . . . .	(+)	D	107, 108)
2-Methyl-4-chlorphenyl . . . . .	(+)	D	106)
α-Naphthyl . . . . .	(–)	D	106)
β-Naphthyl . . . . .	(+)	D	107, 108, 110)
1-Chlor-β-naphthyl . . . . .	(+)	D	106)
RO-CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )-CO <sub>2</sub> H R =			
Phenyl . . . . .	(+)	D	106)
2.4-Dichlorphenyl . . . . .	(+)	D	106)
α-Naphthyl . . . . .	(–)	D	106)
β-Naphthyl . . . . .	(+)	D	106)
O-(β-Naphthyl)-1-hydroxy-capronsäure . . . . .	(+)	D	106)
1-Methyl-2-(β-naphthyl)-propionsäure . . . . .	(+)	D	106)
S-(β-Naphthyl)-thiomilchsäure . . . . .	(+)	(wahrsch.) D	106)
1.4-Dihydro-naphthoesäure-(1) . . . . .	(–)	(wahrsch.)	111)
1.2.3.4-Tetrahydro-naphthoesäure-(1) . . . . .	(–)	gleiche Konfig.	101, 103)
1-Phenyl-penten-(4)-carbonsäure . . . . .	(+)		

Tabelle 11. Struktur und Konfiguration von Pflanzenwuchsstoffen

Nach Wain<sup>105</sup> sollen ein α-H-Atom, ein ungesättigter Ring und eine Carboxyl-Gruppe in bestimmter räumlicher Anordnung Voraussetzungen für die biologische Aktivität sein. In α-Aryloxy-carbonsäuren sind alle drei Strukturelemente an das gleiche Asymmetriezentrum gebunden, so daß die unterschiedliche Wuchsstoff-Aktivität der beiden Enantiomere verständlich wird. Veldstra<sup>104</sup> nimmt an, daß nur das Ring-System und die Carboxyl-Gruppe die Bindung des Wuchsstoffes am Wirkungsort vermitteln und daß das zwischen beiden Substituenten stehende C-Atom nur den für maximale Aktivität erforderlichen Abstand aufrecht erhält. Er kritisierte die Theorie der Bindung an drei Punkten mit der Bemerkung, daß das zweite Enantiomer nicht immer völlig inaktiv ist. So besitzt (+)-1.2.3.4-Tetrahydro-1-naphthoesäure im Erbsentest noch eine schwache Aktivität, und die Wirkung von α-(3-Indol)-propionsäure wird durch die Unsymmetrie des Moleküls überhaupt nicht beeinflusst.

<sup>97</sup>) F. Kögl, Naturwissenschaften 25, 465 [1937].

<sup>98</sup>) F. Kögl u. B. Verkaarik, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 280, 167 [1944].

<sup>99</sup>) J. B. Koepfli, K. V. Thimann u. F. W. Went, J. biol. Chemistry 122, 763 [1938].

<sup>100</sup>) A. J. Haagen-Smit u. F. W. Went, Proc. Koninkl. ned. Akad. Wetenschap. 38, 852 [1935].

<sup>101</sup>) H. Veldstra u. C. van de Westeringh, Rec. trav. Chim. Pays-Bas 70, 1127 [1951].

<sup>102</sup>) H. Veldstra, Enzymologia Acta biocatalytica 11, 137 [1944].

<sup>103</sup>) H. Veldstra u. C. van de Westeringh, Rec. trav. Chim. Pays-Bas 70, 1113 [1951].

<sup>104</sup>) H. Veldstra, Ann. Rev. Plant Physiol. 4, 151 [1953].

<sup>105</sup>) R. L. Wain, Royal Inst. Chem. Monogr. 1953, No. 2.

<sup>106</sup>) B. Åberg, zitiert bei M. Matell: Stereochemical Studies on Plant Growth Substances. Almqvist und Wicksell, Uppsala 1953.

<sup>107</sup>) M. S. Smith, R. L. Wain u. F. Wightman, Nature [London] 169, 883 [1952]; Ann. appl. Biology 39, 295 [1952].

<sup>108</sup>) M. S. Smith u. R. L. Wain, Proc. roy. Soc. [B] 139, 118 [1951].

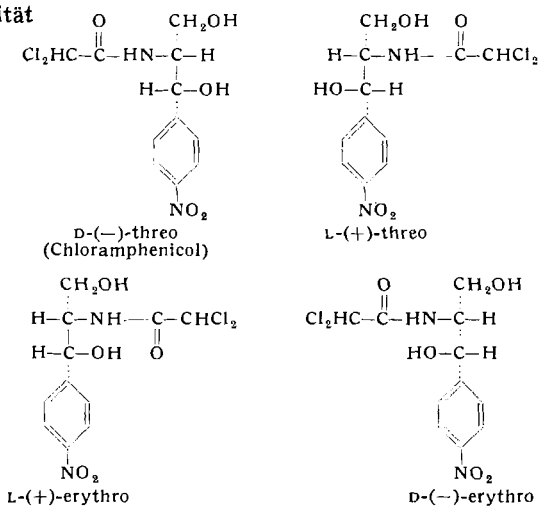
<sup>109</sup>) K. V. Thimann in F. Skoog: Plant Growth Substances. University of Wisconsin Press, Madison, Wisc., 1951, S. 21.

<sup>110</sup>) B. Åberg, Ark. Kemi 3, 549 [1951].

<sup>111</sup>) T. Mitsui, J. agric. chem. Soc. Japan 26, 526 [1952].

## Antibiotica

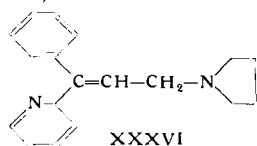
Das Antibioticum Chloramphenicol zeigt besonders gut den Zusammenhang zwischen Konfiguration und biologischer Wirkung. Die vier optischen Isomere des 1-p-Nitrophenyl-2-dichloracetamido-1.3-propanediols konnten isoliert und in Beziehung zum Norephedrin und  $\psi$ -Norephedrin gebracht werden<sup>112, 113</sup>. Chloramphenicol (D-threo) besitzt am C-Atom 1 die gleiche Konfiguration wie (–)- $\psi$ -Norephedrin, und die Konfiguration des C-Atoms mit der Dichloracetamido-Gruppe stimmt mit der natürlicher Aminosäuren überein<sup>114</sup>. Das D-(–)-threo-Isomer (Chloramphenicol) ist ein kräftig antibakteriell wirkendes Mittel, während das L-(+)-erythro-Isomer nur bei einigen Organismen wenig bakteriostatisch wirkt<sup>115, 116</sup>. Die beiden Isomere mit entgegengesetzter Konfiguration an C-1 (L-(+)-threo und D-(–)-erythro) besitzen praktisch keine biologische Aktivität.



Die D-(–)-threo-Verbindung ist etwa 50- bis 100-mal wirksamer als das L-(+)-erythro-Isomer<sup>115</sup>, d. h. die Konfiguration an C-2 spielt eine wichtige Rolle. Das D-(–)-threo-Isomer verhindert bei Bakterien die Bildung von Proteinen, die aus L-Aminosäuren bestehen, es stört aber nicht die Synthese bakterieller Poly-D-glutaminsäure<sup>116</sup>. Dies besorgt (bei *Bacillus subtilis*) in spezifischer Weise das L-(+)-erythro-Isomer. Die Bildung von L-Protein oder D-Polypeptid wird also von demjenigen Isomer verhindert, das an C-2 die zur gehemmten Aminosäure-Art entgegengesetzte Konfiguration besitzt<sup>117</sup>. Die D-(–)-erythro- und L-(+)-threo-Verbindungen haben auf die Polypeptid-Synthese nur geringen Einfluß. Auch die Toxizität der Substanzen wird durch ihre Konfiguration bestimmt: das D-(–)-threo-Isomer ist zwei- bis dreimal giftiger als das L-(+)-threo-Isomer<sup>118</sup>.

## Antihistaminica

Das Antihistaminicum XXXVI existiert in zwei geometrisch isomeren Formen. Infolge sterischer Hinderung kann jeweils nur ein aromatischer Ring mit der Seitenketten-Doppelbindung coplanar sein. Die Antihistamin-Aktivität des Isomers mit coplanarem Pyridin-Ring ist größer als die des Stereoisomers<sup>119</sup>.

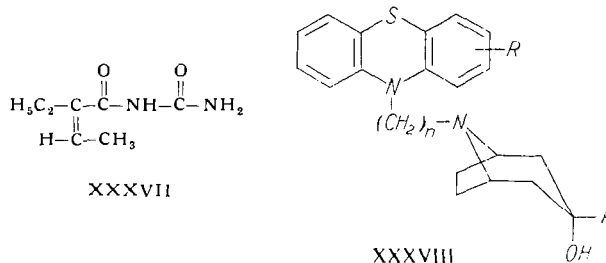


- <sup>112</sup> M. C. Rebstock, H. M. Crooks, J. Controulis u. Q. R. Bartz, J. Amer. chem. Soc. 71, 2458 [1949].
- <sup>113</sup> G. Fodor, J. Kiss u. J. Sallay, J. chem. Soc. [London] 1951, 1858.
- <sup>114</sup> D. Fleš u. B. Balenović, J. Amer. chem. Soc. 78, 3072 [1956].
- <sup>115</sup> R. E. Maxwell u. V. S. Nickel, Antibiotics and Chemotherapy 4, 289 [1954].
- <sup>116</sup> F. E. Hahn, C. L. Wissemann jr. u. H. E. Hopps, J. Bact. 67, 674 [1954].
- <sup>117</sup> F. E. Hahn, J. E. Hayes, C. L. Wissemann jr., H. E. Hopps u. J. E. Smadel, Antibiotics and Chemotherapy 6, 531 [1956].
- <sup>118</sup> S. Checchi, Arch. ital. Sci. farmacol. 3, 3 [1950].
- <sup>119</sup> D. W. Adamson, P. A. Barrett, J. W. Billingham u. A. F. Green, Nature [London] 168, 204 [1951].

Die Isomere des sehr wirksamen Antihistaminicums Chlorpheniramin-maleat [3-(p-Chlorphenyl)-3-(2'-pyridyl)-N,N-dimethyl-propylamin-maleat] zeigen einen sehr interessanten Unterschied in der biologischen Aktivität: das (+)-Isomer ist ein wirksameres Antihistaminicum und ein schwächeres Lokalanästhetikum als das Racemat, wogegen das Umgekehrte für das (–)-Isomer gilt<sup>120</sup>.

## Sedativa und Tranquilizer

2-Äthyl-eis-crotonyl-harnstoff-(XXXVII) ist bei Nagetieren, beim Hund und beim Menschen verhältnismäßig ungiftig und wirkt sedativ<sup>121</sup>. Das trans-Isomer ist für Ratten und Hunde mehr als zweimal so giftig, wirkt nur in kleinen Dosen sedativ und besitzt in größeren Dosen ganz andersartige Eigenschaften.

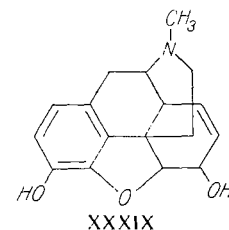


Unter den nortropan-substituierten Phenothiazinen besitzen die Isomere der Tropan-Reihe (XXXVIII, N und OH trans) im Zentralnervensystem eine stärkere Wirkung und auch eine größere periphere adrenolytische Aktivität als die Isomere der  $\psi$ -Tropan (XXXVIII N und OH cis) oder der Desoxy-Reihe<sup>122</sup>. Träger der Aktivität des Phenothiazin-Derivates Mepromazin ist zur Hauptsache das (–)-Isomer. Laevo-mepromazin wurde kürzlich auf den Markt gebracht.

## Analgetica

### a) Morphin und verwandte Verbindungen

Die von Gulland und Robinson<sup>123</sup> vorgeschlagene Struktur des Morphins (XXXIX) konnte vor einigen Jahren durch Synthese bewiesen werden<sup>124</sup>. Das natürlich vorkommende, sehr wirksame Analgeticum ist das (–)-Enantiomer. Die kürzlich von Goto und Yamamoto<sup>125</sup> synthetisierte und untersuchte (+)-Form besitzt keine analgetischen Eigenschaften. Die (+)-Isomere (Spiegelbilder) der Analgetica Dihydro-thebainon, Dihydro-codeinon, Tetrahydro-desoxycodein und Dihydro-thebainol sind Convulsiva und besitzen keine analgetische Wirkung<sup>126</sup>.



### b) Morphinan und verwandte Verbindungen

In den Morphinanen (XL) sind wie im Morphin die Ringe II und III cis-verknüpft<sup>127</sup>. Das (–)-Isomer von XLa, Laevorphan genannt, ist etwa ebenso giftig, aber ein wirksameres Analgeticum als das Racemat, während das (+)-Isomer (Dextrorphan) weniger toxisch ist (und keine analgetischen Eigenschaften besitzt<sup>128</sup>). Ersetzt man im (–)-Isomer die N-Methyl- durch eine N-Allyl-Gruppe, so erhält man einen Antagonisten, was für das (+)-Isomer nicht gilt<sup>129</sup>. Substituiert man die Methyl-Gruppe durch einen

<sup>120</sup> R. T. Brittain, P. F. D'Arcy u. J. H. Hunt, Nature [London] 183, 734 [1959].

<sup>121</sup> O. E. Fancher u. K. K. S. Lim, Arch. int. Pharmacodyn. 114, 418 [1958].

<sup>122</sup> J. P. Long, A. M. Lands u. B. L. Zenitz, J. Pharmacol. 119, 479 [1957].

<sup>123</sup> J. M. Gulland u. R. Robinson, Mem. Proc. Manchester Lit. Phil. Soc. 69, 79 [1924/1925].

<sup>124</sup> M. Gates u. G. Tschudi, J. Amer. chem. Soc. 74, 1109 [1952]; 78, 1380 [1956].

<sup>125</sup> K. Goto u. I. Yamamoto, Proc. Japan Acad. 33, 477 [1957].

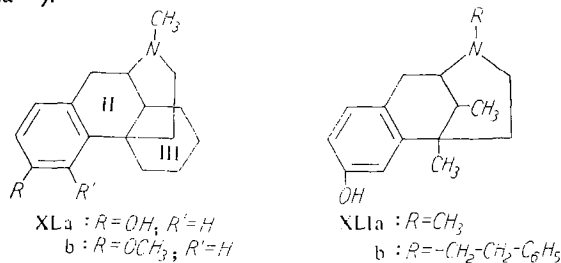
<sup>126</sup> T. Takebe, Kitasato Arch. exptl. Medicine 11, 48 [1934].

<sup>127</sup> R. Grewe, A. Mondon u. E. Volte, Liebigs Ann. Chem. 564, 161 [1949].

<sup>128</sup> K. Fromherz, Arch. int. Pharmacodyn. 85, 378 [1951].

<sup>129</sup> K. Fromherz u. B. Pellmont, Experientia 8, 394 [1952].

Phenäthyl-p-aminophenäthyl-,  $\alpha$ -Furyläthyl- oder  $\alpha$ -Thienyläthyl-Rest, so bleiben die (–)-Isomere wesentlich stärker analgetisch wirksam als die (+)-Formen<sup>130</sup>). In allen Fällen besitzen die (–)-Isomere die gleiche Konfiguration. Laevorphan setzt auch die Atmung stärker herab als Dextrophan. Das (–)-Isomer von XLb ist wirksamer als die (+)-Form, aber beide besitzen eine geringere Aktivität als XLa<sup>131</sup>).

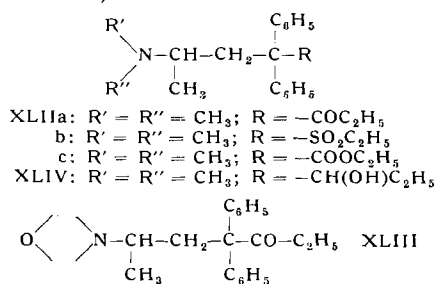


Kürzlich gelang die Synthese des 3-Hydroxy-N-methyl-isomorphans (XLa, Ringe I und II trans-verknüpft) und des  $\Delta^6$ -Dehydro-Derivates. Die (–)-Isomere beider Verbindungen sind acht- bis zehnmal wirksamer als Morphin, die (+)-Isomere wesentlich weniger<sup>132</sup>).

Benzomorphone (XLI) sind starke Analgetica für Mensch und Tiere, rufen aber weniger Nebenerscheinungen hervor. So beträgt die analgetische ED<sub>50</sub> des (–)-Isomers von XLIa bei Mäusen 1,7 mg/kg, während das (+)-Isomer selbst bei 20 mg/kg nicht als Convulsivum wirkt<sup>133</sup>). Das (–)-Isomer von XLIb ist bei Mäusen etwa 60-mal aktiver als das (+)-Isomer und 20-mal wirksamer als Morphin<sup>133</sup>).

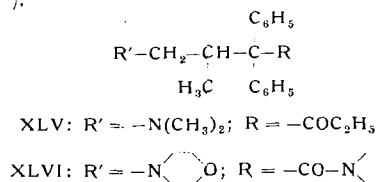
#### c) Methadon und verwandte Verbindungen

Die Trennung des Methadons (XLIIa) in optische Antipoden gelang erstmals Thorp et al.<sup>134</sup>). Das (–)-Isomer ist ein 20-mal stärkeres Analgeticum als das (+)-Isomer<sup>135, 136</sup>). Ersetzt man die Gruppe  $-COC_2H_5$  in XLIIa durch den Rest  $-SO_2C_2H_5$ , so erhält man ein Sulfon (XLIIb) vergleichbarer Aktivität, dessen (–)-Isomer 20-mal wirksamer ist als die (+)-Form<sup>137, 138</sup>). Dagegen ist mit  $R=-CO_2C_2H_5$  (XLIIc) das (+)-Isomer der (–)-Form siebenmal überlegen<sup>139</sup>). Beim Phenodoxon (XLIII), dem Morpholino-Derivat des Methadons, besitzt das (–)-Isomer fast die gesamte Aktivität<sup>140</sup>).



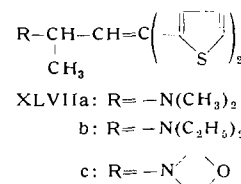
Durch Reduktion der Keto-Gruppe erhält die Verbindung ein zweites Asymmetriezentrum. Die beiden diastereomeren Formen sind  $\alpha$ - und  $\beta$ -Methadol (XLIV) genannt worden.  $\alpha$ -(–)- und  $\beta$ -

(–)-Methadol besitzen eine 7- bis 8-mal größere Aktivität,  $\alpha$ -(+)- und  $\beta$ -(–)-Acetylmethadol eine 6- bis 10-mal stärkere Wirkung als die jeweiligen Enantiomere<sup>141</sup>). Ebenso ist unter den Nor-Verbindungen  $\alpha$ -(+)-Acetyl-normethadol wirksamer als die  $\alpha$ -(–)-Form<sup>142</sup>).



Beim Isomethadon (XLV) hat das (–)-Isomer die größere Aktivität<sup>143</sup>). Durch Reduktion kommt man zu den diastereomeren Isomethadolen, die als Alkohole und als Acetyl-Derivate deutliche Unterschiede in der analgetischen Aktivität der Enantiomere aufweisen<sup>144</sup>). Kürzlich konnte gezeigt werden, daß die analgetische Wirkung von XLVI eine Eigenschaft des (+)-Isomers ist<sup>145</sup>), das auch den Blutdruck stärker senkt, die Atmung stärker verlangsamt und eine stärkere Mydriasis hervorruft als die (–)-Form. Beide Isomere besitzen aber etwa die gleiche Toxizität<sup>145</sup>). Beim Propoxyphen hat nur das  $\alpha$ -(+)-Isomer eine analgetische Wirkung<sup>146</sup>).

Auch bei den Dithienyl-butenylaminen, deren analgetische Aktivität der des Methadons vergleichbar ist, unterscheiden sich Enantiomere in ihrer Wirkung. So sind die (+)-Isomere der Dimethylamino- (XLVIIa), Diäthylamino- (XLVIIb) und Pyrrolidino- (XLVIIc)-Derivate bessere Analgetica als die jeweiligen (–)-Formen<sup>147, 148</sup>).



#### d) Pethidin und verwandte Verbindungen

Pethidin selbst ist ein symmetrisches Molekül. Aber bei einigen strukturell mit ihm verwandten, optisch aktiven Verbindungen haben die Isomere unterschiedliche biologische Eigenschaften. So existiert XLVIII in diastereomeren Formen, die als  $\alpha$  und  $\beta$  bezeichnet wurden. Ursprünglich schrieb man der  $\alpha$ -Form cis- $C_6H_5/CH_3$ -Konfiguration zu<sup>149, 151</sup>). Die ausführliche stereochemische Untersuchung der Anlagerung an Ketone<sup>149–151</sup>), der Ester-Eliminierung<sup>150</sup>), der Hydrolyse-Geschwindigkeit<sup>151, 152</sup>) und der IR-Spektren<sup>151</sup>) ergab dann aber, daß die  $\alpha$ -Form trans- $C_6H_5/CH_3$ -Konfiguration besitzt.

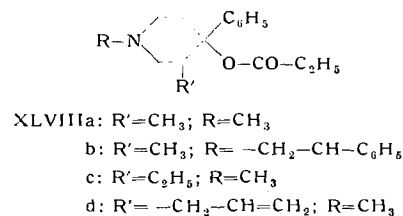


Tabelle 12 zeigt die Aktivitäts-Unterschiede der Diastereomere von XLVIIIa und b. Mit  $R'=C_2H_5$  (XLVIIIc) sind  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form etwa gleich wirksam, mit  $R'$ =Allyl

- <sup>130</sup>) N. B. Eddy, H. Besendorf u. B. Pellmont, Bull. Narcotics 10, 23 [1958].  
<sup>131</sup>) W. M. Benson, P. L. Steffo u. L. O. Randall, J. Pharmacol. 109, 189 [1953].  
<sup>132</sup>) M. Gates u. W. V. Webb, J. Amer. chem. Soc. 80, 1186 [1958].  
<sup>133</sup>) E. L. May u. N. B. Eddy, J. org. Chemistry 24, 294 [1959].  
<sup>134</sup>) R. H. Thorp, E. Walton u. P. Ofner, Nature [London] 160, 605 [1947].  
<sup>135</sup>) M. Bockmühl u. G. Ehrhart, Liebigs Ann. Chem. 561, 52 [1948].  
<sup>136</sup>) A. Pohland, F. J. Marshall u. T. P. Carney, J. Amer. chem. Soc. 71, 460 [1949].  
<sup>137</sup>) M. M. Klenk, C. M. Suter u. S. Archer, J. Amer. chem. Soc. 70, 3846 [1948].  
<sup>138</sup>) B. F. Tullar, W. Wetterau u. S. Archer, J. Amer. chem. Soc. 70, 3959 [1948].  
<sup>139</sup>) K. K. Chen, Ann. N.Y. Acad. Sci. 57, 83 [1948].  
<sup>140</sup>) A. H. Beckett u. A. F. Casy, J. chem. Soc. [London] 1957, 3076.  
<sup>141</sup>) N. B. Eddy, E. L. May u. E. Mosettig, J. org. Chemistry 17, 321 [1952].  
<sup>142</sup>) A. Pohland, vorgetr. beim Amer. Chem. Soc. Meeting, Atlantic City, September 1959.

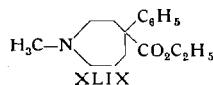
- <sup>143</sup>) A. A. Larsen, B. F. Tullar, B. Elpen u. J. S. Buck, J. Amer. chem. Soc. 70, 4194 [1948].  
<sup>144</sup>) E. L. May u. N. B. Eddy, J. org. Chemistry 17, 1210 [1952].  
<sup>145</sup>) D. K. de Jongh u. E. G. van Proosdij-Hartzema, J. Pharm. Pharmacol. 9, 730 [1957].  
<sup>146</sup>) A. Pohland u. H. R. Sullivan, J. Amer. chem. Soc. 77, 3400 [1955].  
<sup>147</sup>) A. F. Green, Brit. J. Pharmacol. 8, 2 [1953].  
<sup>148</sup>) A. Ziering u. J. Lee, J. org. Chemistry 12, 911 [1947].  
<sup>149</sup>) A. H. Beckett, A. F. Casy, G. Kirk u. J. Walker, J. Pharm. Pharmacol. 9, 939 [1957].  
<sup>150</sup>) A. H. Beckett, A. F. Casy u. N. J. Harper, Chem. and Ind. 1959, 19.  
<sup>151</sup>) A. H. Beckett, A. F. Casy u. G. Kirk, J. Med. Pharm. Chem. 1, 37 [1959].  
<sup>152</sup>) A. H. Beckett u. J. Walker, J. Pharm. Pharmacol. 7, 1039 [1955].

(XLVIII d) ist die  $\alpha$ -Form der  $\beta$ -Form drei- bis viermal überlegen<sup>11, 153</sup>). Offenbar kehrt sich also das Aktivitätsverhältnis der Isomere mit zunehmender Größe von R' um.

Verbind.	Form	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> /CH <sub>3</sub>	Analget. Akt. (Morphin = 100)	Lit.
XLVIIIa	$\alpha$	( $\pm$ )-trans	95	<sup>151)</sup>
	$\beta$	( $\pm$ )-cis	550	
	$\beta$	(+)-cis	350	
	$\beta$	(-)-cis	790	
XLVIIIb	$\alpha$	( $\pm$ )-trans	430	<sup>151)</sup>
	$\beta$	( $\pm$ )-cis	2200	

Tabelle 12. Relative analgetische Aktivität einiger mit dem Pethidin verwandten Verbindungen

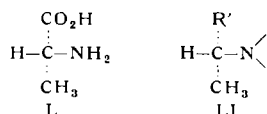
Das Pethidin-Analog mit siebengliedrigem Ring (XLIX) konnte in seine Antipoden zerlegt werden, die unterschiedlich wirksame



Analgetica sind<sup>155, 156</sup>) und in verschiedener Menge Stoffwechselprodukte liefern<sup>157</sup>).

### Stereochemische Betrachtungen bei Analgetica

Die vorangehende Übersicht zeigt die Bedeutung der Konfiguration für die analgetische Aktivität. Beckett und Mitarbeiter<sup>19, 140, 158–160</sup>) fanden, daß von den in Tabelle 13 zusammengestellten Analgetica die wirksameren Enantiomere jeweils die gleiche auf D-Alanin (L) bezogene Konfiguration LI besitzen. Es war daher wahrscheinlich, daß



die stereospezifische Adsorption an einer Rezeptoroberfläche über die Stärke der analgetischen Wirkung entscheidet.

Analgeticum	Drehung	Konfig. *)	Analget. Akt. ( $\pm$ )-Methadon = 100
XLIIa	—	D	180
	+	L	10
XLIIb	—	D	180
	+	L	10
XLIII	—	D	195
	+	L	5
XLVIIa	—	L	30
	+	D	170
XLVIIb	—	L	50
	+	D	120

\*) bezogen auf D-Alanin wie in (L) und (LI).

Tabelle 13. Konfiguration und relative Aktivität einiger Analgetica

Um die konfigurative Beziehung zwischen (—)-Morphin (XXXIX) und (—)-3-Hydroxy-N-methylmorphinan (XL a) zu finden, wurde das Verfahren des „konfigurativen Abdrucks“ (configurational footprint) angewendet<sup>161</sup>), bei dem ein Adsorbens in Gegenwart einer Verbindung bekannter Konfiguration hergestellt wird. Man entfernt diese Verbindung sodann und läßt das Adsorbens auf die zu prüfende Substanz einwirken. Besitzt diese gleiche Konfiguration wie die bei der Herstellung des Adsorbens

anwesende Verbindung, so wird sie stärker adsorbiert als ihr Enantiomer. Abb. 6 zeigt dies am Beispiel des Chinins, Chinidins, Cinchonins und Cinchonidins. An einem in Gegenwart von Chinin hergestellten Adsorbens werden Verbindungen gleicher Konfiguration (Chinin, Cinchonidin) besser adsorbiert als Substanzen anderer Konfiguration (Chinidin, Cinchonin). Ebenso adsorbiert ein chinidin-selektives Adsorbens Cinchonin. Nach diesem Verfahren ergab sich auf ähnliche Weise, daß (—)-Morphin (XXXIX) und Laevorphan (XL a) die gleiche Konfiguration besitzen, obgleich die Stereoselektivität des verwendeten Adsorbens nur gering war.

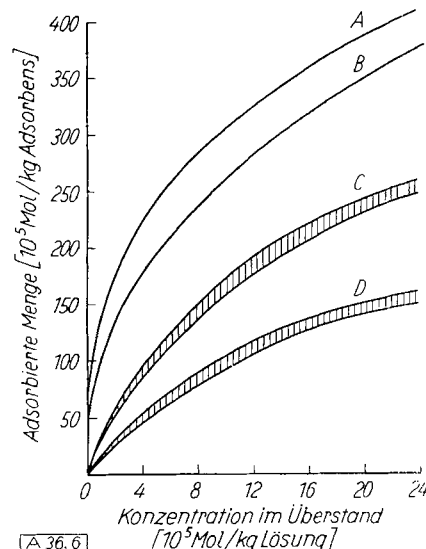


Abb. 6. Adsorption von (A) Chinin, (B) Cinchonidin, (C) Chinidin und Cinchonin an einem chinin-selektiven Adsorbens (Mittelwerte für zahlreiche Präparate). Kurve D: alle vier Verbindungen an einem nicht-selektiven Adsorbens)

Aus Untersuchungen über das Stoffwechsel-Schicksal analgetischer Isomere und über die Aktivität von Antagonisten geht hervor<sup>19</sup>), daß biologische Unterschiede zwischen Enantiomeren auf die verschiedene Bindung an einen Rezeptor und nicht auf Unterschiede in der Verteilung oder im Stoffwechselweg zurückzuführen sind. Die neuerdings entdeckte starke analgetische Aktivität einiger Isomorphinane (s. o.) spricht für die Richtigkeit dieser Annahme, denn die Isomorphinan-Struktur kann von einem Rezeptor an den gleichen Stellen gebunden werden wie Morphinan. Die Starrheit des Morphins (LII)<sup>162</sup>) und des Laevorphans (LIII) genügt, um die wahrscheinlichste Struktur der Rezeptor-Oberfläche zu rekonstruieren, wie sie in (LIV) schematisch gezeigt ist. Danach wird die ionische Vereinigung zwischen Droge und Rezeptor durch van der Waalssche Kräfte zwischen dem ebenen aromatischen Ring und der ebenen Stelle des Rezeptors unterstützt. Die Höhle kann einen Kohlenwasserstoff-Rest aufnehmen, sofern dieser die richtige Konfiguration besitzt, um die Bindung zwischen Droge und Rezeptor zu verstärken. Bei den Antimeren der aktiven Verbindungen kann der Kohlenwasserstoff-Rest nicht „richtig“ orientiert sein.

Durch physiko-organische Messungen<sup>20, 163</sup>) ließ sich zeigen, daß die weniger starr gebauten Analgetica, z. B. LV und LVI, Konformationen annehmen können, die ihre Bindung an den Rezeptor LIV ermöglichen. So sollte die Konformation des analgetisch wirksamen cis-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>/CH<sub>3</sub>-Isomers Betaprodin (LVII) besser zur Vereinigung mit dem Rezeptor LIV geeignet sein als die des weniger aktiven trans-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>/CH<sub>3</sub>-Alphaprodins (LVIII)<sup>164</sup>).

<sup>153</sup>) W. M. Bensen, D. T. Cunningham, D. L. Hane u. S. v. Winkle, Arch. int. Pharmacodyn. 109, 171 [1954].

<sup>154</sup>) L. O. Randall u. G. Lehmann, J. Pharmacol. 93, 314 [1948].

<sup>155</sup>) J. B. Diamond, Dissertat. Temple University, Philadelphia 1955.

<sup>156</sup>) J. B. Diamond, W. F. Bruce u. F. T. Tyson, J. org. Chemistry 22, 399 [1957].

<sup>157</sup>) S. S. Walkenstein, J. A. MacMullen, C. Knebel u. J. Seifter, J. Amer. pharm. Ass. [B] 47, 20 [1958].

<sup>158</sup>) A. H. Beckett u. A. F. Casy, Nature [London] 173, 1231 [1954].

<sup>159</sup>) A. H. Beckett u. A. F. Casy, J. chem. Soc. [London] 1955, 900.

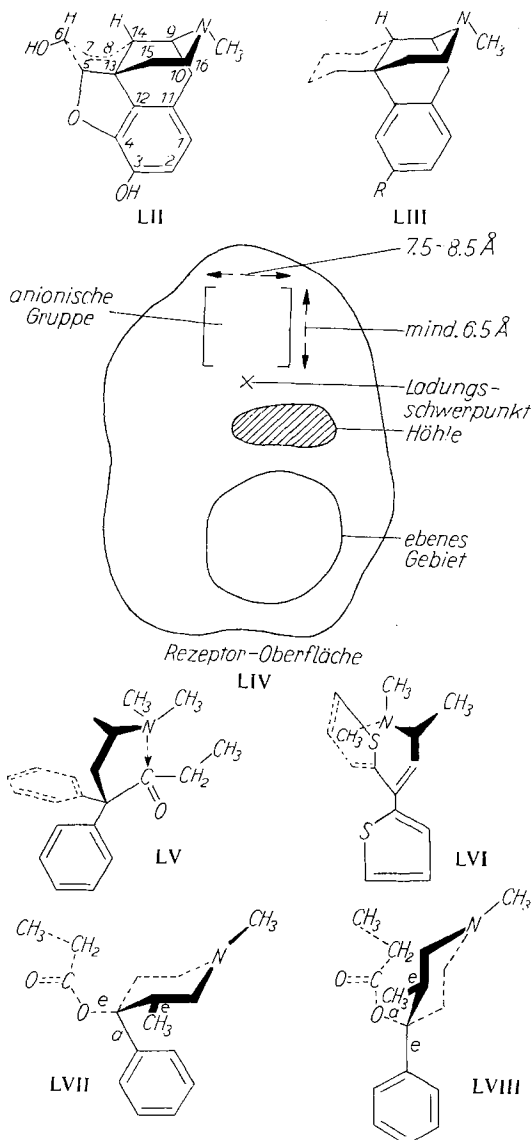
<sup>160</sup>) A. H. Beckett u. N. J. Harper, J. chem. Soc. [London] 1957, 858.

<sup>161</sup>) A. H. Beckett u. P. Anderson, Nature [London] 179, 1074 [1957].

<sup>162</sup>) Möglicherweise (K. W. Bentley u. H. M. E. Cardwell, J. chem. Soc. [London] 1955, 3252) besitzt Morphin die entgegengesetzte Konfiguration. In diesem Falle wäre die Rezeptor-Oberfläche durch ihr Spiegelbild wiederzugeben. Die Argumentation bliebe unbeeinträchtigt.

<sup>163</sup>) A. H. Beckett, J. Pharm. Pharmacol. 8, 848 [1956].

<sup>164</sup>) A. H. Beckett u. A. F. Casy, Bull. Narcotics 9, 37 [1957].



Auch die Größe der kationischen Gruppe beeinflusst die analgetische Aktivität. Abb. 7 zeigt, daß die Wirkung von Verbindungen vom Methadon-(LV) und Thiambuten-(LVI) Typ mit zunehmender Größe der basischen Gruppe geringer wird<sup>20</sup>).

Ersetzt man in LIX oder LX die N-Methyl-Gruppe durch einen Phenyläthyl- oder Cinnamyl-Rest und verlängert

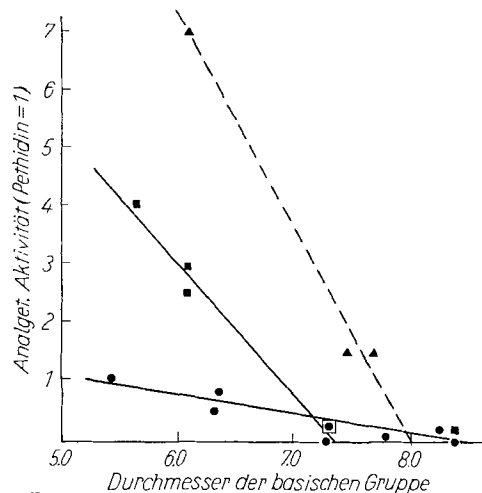
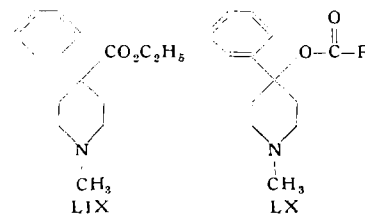
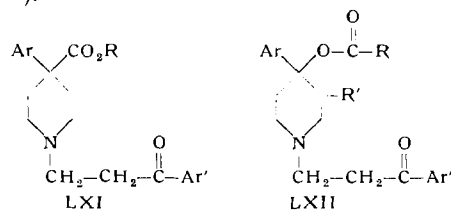


Abb. 7. Beziehung zwischen analgetischer Aktivität und Größe der basischen Gruppe in Verbindungen vom Methadon-Typ. ● = Alkyl- oder Aralkyl-Rest, ■ = von Morpholin verschiedene, heterocyclische Gruppe, ▲ = Rest vom Morpholin-Typ

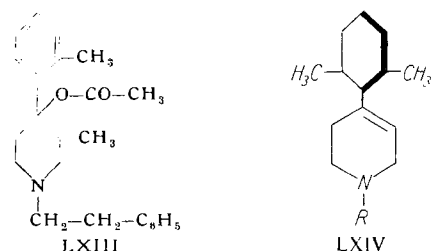
damit das Molekül längs seiner Achse, so steigt die biologische Aktivität, verschwindet aber, wenn am N-Atom ein verzweigter Substituent steht<sup>164-166</sup>). Letzteres gilt, wie zu erwarten<sup>20</sup>), auch für Verbindungen vom Methadon- und Thiambuten-Typ<sup>166</sup>). In LIV ist angegeben, welche Größe die kationische Gruppe des Analgetics etwa haben darf.



Nur Verbindungen mit gleicher Struktur wie die analgetisch wirksamen Substanzen können Antagonisten sein. Zum Beispiel wird in der Morphin- und Morphinan-Reihe aus einem Analgeticum ein Antagonist, wenn man den N-Methyl durch einen N-Allyl-Rest ersetzt<sup>167</sup>). Es ist daher angenommen worden, daß ein Analgeticum nach Bindung an den Rezeptor rasch oxydativ entalkyliert wird, ein Antagonist dagegen nur langsam<sup>167</sup>). Stimmt diese Hypothese, so sollten die N-nor-Derivate von Analgetica wirksam sein, sofern sie in direkte Nähe des Rezeptors gebracht werden können. Diese Voraussage ließ sich kürzlich experimentell bestätigen<sup>167, 168</sup>). Es wurden Verbindungen synthetisiert, die den beschriebenen sterischen Forderungen genügen und die leicht entalkyliert werden sollten, z. B. LXI und LXII. Sie sind wesentlich wirksamer als mit ihnen verwandte Analgetica, von denen angenommen werden muß, daß sie ihren N-Alkyl-Rest weniger leicht abspalten<sup>169, 170</sup>).



Durch die Einführung von Alkyl-Gruppen an bestimmten Stellen eines Moleküls kann die freie Drehbarkeit verhindert und damit die Geometrie der Verbindung fixiert werden. So ist das  $\alpha$ -Isomer LXIII, dessen Phenyl-Ring



analog zu LXIV senkrecht zur Ebene des Tetrahydropyridin-Ringes stehen sollte, nicht nur ein bei Mensch<sup>171</sup>) und Tier<sup>172</sup>) sehr wirksames Analgeticum (verglichen mit Alphaprodin (LVIII)), sondern man beobachtet auch eine teilweise Trennung der analgetischen Wirkung von anderen klinischen Effekten<sup>171</sup>).

Übersetzt und bearbeitet von Dr. H. Grünewald, Heidelberg  
Eingegangen am 29. Januar 1960 [A 36]

<sup>165</sup>) B. Elpern, L. N. Gardner u. L. Grumbach, J. Amer. chem. Soc. 79, 1951 [1957].

<sup>166</sup>) B. Elpern, W. Wetterau, P. Carabateas u. L. Grumbach, J. Amer. chem. Soc. 80, 4916 [1958].

<sup>167</sup>) A. H. Beckett, A. F. Casy u. N. J. Harper, J. Pharm. Pharmacol. 8, 814 [1955].

<sup>168</sup>) M. F. Lockett, u. M. M. Davis, J. Pharm. Pharmacol. 10, 80 [1958].

<sup>169</sup>) P. A. J. Janssen et al., J. Med. Pharm. Chem. 1, 105 [1959].

<sup>170</sup>) P. A. J. Janssen u. A. H. Beckett, unveröffentl.

<sup>171</sup>) A. S. Keats, J. Pharmacol., im Druck.

<sup>172</sup>) A. H. Beckett, unveröffentl.