

Ralph F. Hirschmann (1922–2009)

Ralph Franz Hirschmann, einer der großen Pioniere der Peptidchemie und ein international anerkannter Fachmann auf dem Gebiet der medizinischen Chemie, verstarb am 20. Juni 2009 in seinem Heim in Lansdale (Pennsylvania, USA) im Alter von 87 Jahren. Ausgebildet als Organiker auf dem Gebiet der Steroidsynthese, reifte er zu einem Wissenschaftler von Weltformat, der bahnbrechende Beiträge zur Peptidchemie, Proteinchemie und medizinischen Chemie leistete, mit einem enormen Einfluss auf die Biomedizin im akademischen wie im industriellen Bereich. Mit einem tiefen Verständnis der mechanistischen und strukturellen Biochemie bereitete er den Weg für das fachübergreifende Gebiet der chemischen Biologie, indem er chemische und biologische Konzepte vereinte, um so zu Forschungsergebnissen zu gelangen, die mithilfe einer der beiden Disziplinen allein nicht möglich gewesen wären.

Hirschmann wurde am 6. Mai 1922 in Fürth (Bayern) geboren und besuchte das dortige Gymnasium bis zum Dezember 1936, als seine Familie aus Deutschland in die USA floh und sich in Kansas City niederließ. Nach seinem Abschluss am Oberlin College im Jahr 1943 diente er drei Jahre in der US-Armee in der Pazifikregion. Nach seiner Rückkehr promovierte er 1950 in organischer Chemie an der University of Wisconsin unter der Anleitung von William S. Johnson und wechselte anschließend als Forscher zu Merck & Co. (Rahway, USA).

In seinen frühen Arbeiten als Steroidchemiker nutzte er erfolgreich steroidale *N*-Acetylglucosamide, um die Freisetzung eines aktiven Steroids am Entzündungsort zu steuern. Für diesen Prozess prägte Hirschmann den Begriff „drug latention“ (svw. Wirkstoffmaskierung), lange bevor die Konzepte der „Propharmaka“ und der „zielorientierten Wirkstoff-Freisetzung“ breite Anwendung bei anderen Forschern fanden, um den therapeutischen Quotienten biologisch aktiver Verbindungen zu verbessern.^[1]

In den 1960ern begann er zusammen mit Robert G. Denkwalter auf dem Gebiet der Peptidchemie zu forschen. Unter Rückgriff auf *N*-Carboxyanhydride zum Schützen wie auch zur Aktivierung von Aminosäuren gelang ihm eine kontrollierte Synthese von Peptiden. Des Weiteren führte er die Peptid-Abteilung von Merck zur ersten Totalsynthese des Enzyms Ribonuclease S in Lösung,^[2a] zeitgleich mit Merrifields Festphasensynthese von Ribonuclease A.^[2b] Dabei half ihm die Entdeckung einer Reihe von Aminosäureschutzgruppen, insbesondere der *S*-Acetamidomethylgruppe für Cysteinreste. Diese beiden Synthesen aktiver Enzyme gelangen zu einer Zeit, als

man gemeinhin glaubte, dass die chemische Synthese eines Proteins ohne Verwendung eines Templats unmöglich sei. Zugleich bestätigten sie eindeutig Anfinsens Prinzip, demzufolge die korrekte Faltung eines Proteins allein durch die Aminosäuresequenz bestimmt wird und unabhängig vom lebenden System ist.^[3a,b]

Mit zunehmender Verantwortung im Managementbereich bei Merck wurde Ralph Hirschmann 1978 zum Senior Vice President of Basic Research und 1984 zum Senior Vice President of Chemistry befördert. In jener Zeit begann er, das Wirkstoffpotenzial cyclischer Peptide zu erforschen, indem er das obige Konzept z.B. auf Renin-Inhibitoren und nachfolgend auf das Design proteaseresistenter, hochpotenter Somatostatinanaloga anwendete.^[4]

Seine große Hingabe an die Wissenschaft machte es Hirschmann leicht, nach seiner Pensionierung bei Merck im Jahr 1987 in eine akademische Umgebung zu wechseln. Er folgte dabei einem Ruf an die University of Pennsylvania, wo er bis 2006 die Position als Rao Makineni Professor of Bioorganic Chemistry innehatte. Im Rahmen einer äußerst erfolgreichen Zusammenarbeit mit Amos B. Smith und K. C. Nicolaou wurden nicht-peptidische Gerüste mit exponierten pharmacophoren Aminosäure-Seitenketten als Peptidmimetika zum Einsatz als Rezeptorliganden oder Enzyminhibitoren entwickelt.^[5] Bei einem weiteren gemeinsamen Projekt, diesmal mit Stephen Benkovic an der Pennsylvania State University, führte die Untersuchung katalytischer Antikörper zur Entdeckung eines monoklonalen Antikörpers, der dazu in der Lage ist, die Kupplung von Aminosäuren und Peptiden zu katalysieren. Diese Entdeckung demonstrierte die hervorragende Eignung des neuartigen Ansatzes für die Katalyse der Ligation großer, ungeschützter Proteinfragmente.^[6]

Ralph Hirschmann erhielt neben zahlreichen Auszeichnungen durch die American Chemical Society auch den Alan E. Pierce Award (später in den Bruce Merrifield Award umbenannt) von der American Peptide Society (1983), die Max-Bergmann-Medaille des Max-Bergmann-Kreises (1993) und den Josef Rudinger Award der European Peptide Society (1996). Darüber hinaus wurde ihm vom damaligen Präsidenten der USA, Bill Clinton, die National Medal of Science 2000 verliehen.

Im Jahr 1989 stiftete Merck Sharp & Dohme in Anerkennung von Hirschmanns herausragenden Leistungen auf seinem Forschungsgebiet den „Ralph F. Hirschmann Award in Peptide Chemistry“ der ACS. Damit wird der großartige Wissenschaftler Ralph Hirschmann nicht nur seinen vielen Kollegen und Freunden in Industrie und Hochschule in Erinnerung bleiben – sein Vermächtnis wird auch bei der jüngeren Generation von Wis-



R. F. Hirschmann

senschaftlern auf den Gebieten der Peptid- und medizinischen Chemie lebendig bleiben.

Luis Moroder

Max-Planck-Institut, Martinsried

-
- [1] R. Hirschmann, R. G. Strachan, P. Buchschacher, L. H. Sarett, S. L. Steelman, R. Silber, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3903–3904.
- [2] a) R. G. Denkwalter, D. F. Veber, F. W. Holly, R. Hirschmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 502–503; b) B. Gutte, R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 501–502.

- [3] a) C. B. Anfinsen, E. Haber, M. Sela, F. H. White, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1961**, *47*, 1309–1314; b) C. B. Anfinsen, *Science* **1973**, *181*, 223–230.
- [4] R. Hirschmann, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1305–1330; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1278–1301.
- [5] R. F. Hirschmann, K. C. Nicolaou, A. R. Angeles, J. S. Chen, A. B. Smith III, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1511–1520.
- [6] D. B. Smithrud, P. A. Benkovic, S. J. Benkovic, C. M. Taylor, K. M. Yager, J. Witherington, B. W. Phillips, P. A. Sprengeler, A. B. Smith III, R. Hirschmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 278–282.

DOI: 10.1002/ange.200905975