

## Informations - Informationen - Informazioni - Notes

### EXPERIENTIA MAIORUM

#### Der qualitative und quantitative Nachweis der «fixen Luft» (1756), ein Wendepunkt in der Geschichte der Chemie und Biologie<sup>1</sup>



JOSEPH BLACK (1728–1799), der 1756 den experimentellen Nachweis der «fixen Luft» als erster beschrieb. Nach einer Karikatur von JOHN KAY<sup>2</sup>.

Im zweiten Band der *Essays and Observations, Physical and Literary*, der im Jahre 1756 von einer gelehrten Gesellschaft in Edinburg herausgegeben wurde, erschien eine 68 Seiten umfassende Abhandlung *Experiments upon Magnesia alba, Quicklime and some other Alkaline Substances*, deren wichtigste Ergebnisse von ihrem bis dahin unbekannten Verfasser mündlich vorgetragen worden waren. Es war der junge schottisch-irische Arzt JOSEPH BLACK (1728–1799), ein Assistent des berühmten Professors WILLIAM CULLEN, der sich auf diese Weise in die Wissenschaften einführte. Von späteren kompetenten Fachleuten ist diese Abhandlung wegen ihrer muster-gültigen Darstellung und der Bedeutung des darin Mitgeteilten unmittelbar neben NEWTONS *Optik* eingereiht worden. Es dürfte daher am Platz sein, in einer internationalen, dem Fortschritt der Naturwissenschaften gewidmeten Zeitschrift auf diese klassische Arbeit kurz aufmerksam zu machen. Insbesondere liegt uns daran, die Ausweitung dieser Studien in biologischer Richtung aufzuzeigen.

<sup>1</sup> Eine ausführlichere Würdigung dieses geschichtlichen Sachverhalts erscheint in *Gesnerus (Schweiz)* 1956, Heft 3/4.

<sup>2</sup> Das Cliché wurde uns freundlicherweise von der Redaktion des CIBA-Symposium zur Verfügung gestellt.

Über diese Zusammenhänge ist seit dem grossen LAVOISIER kaum mehr in genügender Weise berichtet worden. In dessen *Opuscules physiques et chimiques* (1774), einem seiner Erstlingswerke, das vor allem der Erforschung der Verbrennungsvorgänge galt, kommt BLACK allerdings bereits schlecht weg, indem unbedeutendere Gefolgsleute, die auf seinen Forschungen weiterbauten, ausführlicher gewürdigt werden. Das Verdienst LAVOISIERS in literarischer Hinsicht liegt darin, dass er – wie auch in seiner späteren Forschung – die Anwendung der neuen Erkenntnisse auf biologische Probleme in seine Darstellung einbezogen hat, was leider von späteren Historikern der Chemie nicht in gleicher Weise gesagt werden kann.

Unter den Wegbereitern auf BLACK hin verdienen zwei Landsleute, nämlich der Schüler ROBERT BOYLE'S, JOHN MAYOW (1645–1679), und STEPHEN HALLES (1677–1761), einer der originellsten Forscher aller Zeiten und gleichzeitig Landpfarrer, besonders hervorgehoben zu werden. Während MAYOW den atembaren Bestandteil der Luft intuitiv erkannte und in physiologischen Experimenten grundsätzlich richtig erfasste, blieben dem letzteren in heuteganzunverständlich Weise vor lauter rechnerisch-quantitativen Überlegungen die verschiedenen Eigenarten der von ihm entwickelten Gase ( $H_2$ ,  $CH_4$ ,  $CO_2$ ,  $O_2$ ) völlig verborgen.

So war es dem zuerst in Glasgow und später in Edinburgh tätigen BLACK vorbehalten, erstmals ein mit festen Körpern verbundenes Gas qualitativ und quantitativ exakt nachzuweisen. Ausgehend von der damals hochaktuellen Streitfrage, ob es Salzlösungen gebe, die Blasensteinen aufzulösen imstande seien, untersuchte der junge Forscher während mehreren Jahren mit zielstrebigster Methode und zäher Ausdauer Magnesium- und Kalksalze. Es können hier nur ganz summarisch die wichtigsten Ergebnisse der streng logisch aufgebauten Untersuchung genannt werden:

1. Im Gegensatz zur damals gültigen Anschauung, nach der das Mildwerden des Kalkes aus dem Verlust eines Feuerstoffes bestehen sollte, stellte BLACK dabei eine Gewichtszunahme «durch Luftabsorption» fest.

2. Die Efferveszenz von Kreide mit Säuren, verglichen mit dem Kalzinieren des Kalkes, ergab, dass der Gewichtsverlust in beiden Fällen gleich gross sei. Aus dieser Gegenüberstellung resultierte als Ursache des Mildwerdens der Alkalien der Übergang von «Luft» an das Alkali.

3. Der flüchtige Teil der Salze (Kalk, Epsom Salz) machte  $\frac{7}{12}$  des Gewichtes aus. Durch Behandlung der milden Magnesia mit Säuren und durch Glühen ging gleichviel an Gewicht verloren. Damit waren die quantitativen Verhältnisse bereits weitgehend richtig erfasst. Der Rechnungsfehler BLACKS betrug dabei nach WILLIAM RAMSAY (1909), seinem Biographen, nur 4%.

4. In einem weiteren Schritt gelangte BLACK am Kalk zu der Feststellung, dass die sich mit alkalischen Stoffen vereinigende «Luft» den Charakter einer Säure haben müsse.

5. Aus Absorptionsversuchen mit Kalkwasser im Boyleschen Vakuum und an der atmosphärischen Luft ging hervor, dass sich dieses «bloss mit einer besonderen Art» Luft vereinigt, «die in der Atmosphäre verteilt ist».

Für dieses Gas behielt BLACK den bereits bekannten Namen der «fixen Luft» («fixed air») bei.

BLACK war sich der geschichtlichen Bedeutung des exakten Nachweises eines gasförmigen Stoffes durchaus bewusst, wie aus der rückblickenden Betrachtung in seinen *Vorlesungen über die Grundlehren der Chemie* hervorgeht. Diese «Lectures» wurden 1799 von seinem jüngeren Freund JOHN ROBISON (1739–1805) aus dem Nachlass BLACKS herausgegeben. Erst aus diesem posthumen Werk erhielt die inzwischen völlig veränderte wissenschaftliche Welt offizielle Kenntnis von physiologischen Versuchen, in denen BLACK 1757 gezeigt hatte, dass das von ihm entwickelte Gas «allen Tieren tödlich ist, welche es durch den Mund und die Nasenlöcher einatmen». Ja er erkannte sogar, dass die durch das Atmen eingetretene Veränderung der Luft darin besteht, «dass ein Teil derselben in fixe Luft» umgewandelt wird. Den Beweis für die Richtigkeit dieser Lehre erbrachte er kurz darauf in einem äusserst interessanten Massenexperiment: In eine Dachöffnung einer von 1500 Menschen besetzten Kirche in Glasgow brachte er Lappen, die mit einer Lösung von «kaustischem Mineralalkali» getränkt waren. Durch die ausgeatmete Luft der grossen Menschenmenge wurde nun diese Lösung, wie ROBISON berichtet, in mildes Alkali verwandelt. Auch die Entstehung der Kohlensäure bei der Gärung wurde geprüft.

Es scheint uns, dass diese ersten, bisher kaum allgemein bekannten späteren Untersuchungen im Hinblick auf die weitere Entwicklung von ausserordentlich grosser Bedeutung sind. Sie stellen nicht nur die Anfänge der sogenannten pneumatischen Chemie dar, sondern die *Anfänge chemischer Experimentalforschung in der Biologie*. Als erste physiologische Wendung in der Chemie bilden sie eine Vorstufe für das ähnlich gerichtete Lebenswerk des Franzosen LAVOISIER, dessen früheste Versuche dem schottischen Arzt sicher Wesentliches verdanken. Unmittelbaren Einfluss gewannen BLACKS Arbeiten auf den schottischen Chirurgen DAVID MACBRIDE (1726 bis 1778), der dessen Methodik verfeinerte und sie zum Nachweis der Kohlensäure im Blut (1764) heranzog, eine nur wenig bekannte Tatsache unter vielen, welche die auch in der wissenschaftlichen Medizin eingetretene Neuorientierung illustriert. Aus diesem Grunde und weil von BLACK bis zu LAVOISIER die Kette genialer pneumatisch-physiologischer Experimente nicht mehr abreißen sollte, hat die Abhandlung des Jahres 1756 verdient, der Vergessenheit entrissen zu werden.

H. BUESS

*Medizinisch-Historisches Institut der Universität Basel,  
den 20. August 1956.*

#### Summary

Reference is made to a treatise published in 1756 by JOSEPH BLACK (1728–1799), which was the first work to contain conclusive evidence of a gas bound to solid bodies; and in this connection the historical significance of the earliest studies on carbon dioxide is emphasised. Attention is drawn in particular to a subject about which little has hitherto been known, i.e., the use which BLACK and his contemporaries (notably DAVID MACBRIDE) made of this discovery by applying it to animal and human physiology.

#### STUDIORUM PROGRESSUS

#### Synthesis of a Polypeptide with ACTH-like Structure

By R. A. BOISSONNAS, St. GUTTMANN, J.-P. WALLER,  
and P.-A. JAQUENOUD\*

The structure of the main component of hog ACTH has recently been elucidated by BELL *et al.*<sup>1</sup> and by WHITE and LANDMANN<sup>2</sup>. It is a linear polypeptide composed of thirty-nine amino acids residues: seryl-tyrosyl-seryl-methionyl-glutamyl-histidyl-phenylalanyl-arginyl-tryptophanyl-glycyl-lysyl-prolyl-valyl-glycyl-lysyl-lysyl-arginyl-arginy l-prolyl-valyl-lysyl-valyl-tyrosyl-prolyl-aspartyl-glycyl-alanyl-glutamyl-aspartyl-glutaminyl (or glutamyl)-leucyl-alanyl-glutamyl-alanyl-phenylalanyl-prolyl-leucyl-glutamyl-phenylalanine. HOFMANN and JÖHL<sup>3</sup> have confirmed by synthesis the sequence of the first five N-terminal amino acids of this structure.

LI *et al.*<sup>4</sup> have found that sheep ACTH is structurally closely related to hog ACTH, the only differences being located in the carboxyl moiety of the molecule.

Large fragments can be enzymatically or chemically split from the carboxyl end of the ACTH molecules without loss of the biological activity. On the other hand splitting of peptides bonds at the amino end of the molecule is followed by complete inactivation. The biologically active part of the molecule is therefore located in the amino moiety, which presents the same sequence of amino acids for the diverse ACTH molecules hitherto investigated.

We have recently reproduced the sequence of the first twenty N-terminal amino acids of this common moiety of the ACTH molecules by achieving the synthesis of an icosapeptide: seryl-tyrosyl-seryl-methionyl-glutamyl-histidyl-phenylalanyl-arginyl-tryptophanyl-glycyl-lysyl-prolyl-valyl-glycyl-lysyl-lysyl-arginyl-arginy l-prolyl-valine methyl ester. This icosapeptide ester is by four amino acids residues shorter than the smallest biologically active fragment hitherto obtained by degradation of an ACTH molecule. Assayed by the method of SAFFRAN and SCHALLY<sup>5</sup>, our synthetic product exhibited a positive, though limited, ACTH activity (2–3 UI/mg). The possibility of a certain amount of racemization at some steps of the synthesis cannot be excluded. We give below a preliminary report on this synthesis.

CBO-arginine<sup>6</sup> was condensed by dicyclohexylcarbodiimide (DCCI)<sup>7</sup> with arginine methyl ester dibromhydrate (V) in dimethylformamide (DMF) to CBO

\* Laboratory of Organic and Pharmaceutical Chemistry, University of Geneva and Department of Pharmaceutical Chemistry, Sandoz Ltd., Basle. July 21, 1956.

<sup>1</sup> P. H. BELL *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 76, 5565 (1954); 77, 3419 (1955).

<sup>2</sup> W. F. WHITE and W. A. LANDMANN, J. Amer. chem. Soc. 76, 4193 (1954); 77, 771, 1711 (1955).

<sup>3</sup> K. HOFMANN and A. JÖHL, J. Amer. chem. Soc. 77, 2914 (1955).

<sup>4</sup> C. H. LI *et al.*, Nature 176, 687 (1955).

<sup>5</sup> M. SAFFRAN and A. V. SCHALLY, Endocrinology 56, 523 (1955).

<sup>6</sup> All starting amino acids were of the L-form.

<sup>7</sup> J. C. SHEEHAN and G. P. HESS, J. Amer. chem. Soc. 77, 1067 (1955).