

- [8] N. S. BHACCA & D. H. WILLIAMS, Application of NMR.-Spectroscopy in Organic Chemistry, Holden Day Inc., San Francisco, Calif., 1964.
- [9] K. TORI & E. KONDO, Steroids *4*, 713 (1964); Tetrahedron Letters *1964*, 645.
- [10] K. TORI & K. AONO, Annu. Rep. Shionogi Res. Lab. *14*, 136 (1964).
- [11] A. J. COHEN & S. ROCK, Steroids *3*, 243 (1964).
- [12] H. MITSUHASHI, T. NOMURA & M. FOKUOKA, Steroids *4*, 483 (1964).
- [13] R. TSCHESCHE, G. BRÜGMAN & G. SNATZKE, Tetrahedron Letters *1964*, 473.
- [14] A. S. BHATNAGAR, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, Helv. *51*, 134 (1968).
- [15] M. B. RUBIN & A. P. BROWN, J. org. Chemistry *33*, 2794 (1968); M. B. RUBIN, Steroids *2*, 561 (1963).
- [16] PL. A. PLATTNER, L. RUZICKA, H. HEUSSER & E. ANGLIKER, Helv. *30*, 385 (1947); N. DANIELI, Y. MAZUR & F. SONDHEIMER, J. Amer. chem. Soc. *84*, 875 (1962); L. SAWLEWICZ, E. WEISS & T. REICHSTEIN, Helv. *50*, 530 (1967).
- [17] L. FIESER & M. FIESER, Steroide, Verlag Chemie, Weinheim 1961.
- [18] P. ST. JANIAK, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, Helv. *50*, 1249 (1967).
- [19] J. F. BAGLI, P. F. MORAND & R. GAUDRY, J. org. Chemistry *28*, 1207 (1963).
- [20] A. KURITZKES, J. v. EUW & T. REICHSTEIN, Helv. *42*, 1502 (1959); J. H. RUSSEL, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. *43*, 167 (1960).
- [21] N. GUPTA & M. EHRENSTEIN, Canad. J. Chemistry *46*, 2607 (1968).
- [22] M. OKADA & Y. SAITO, Steroids *6*, 357 (1965).
- [23] M. B. GOROVITS & N. K. ABUKAKIROV, Z. obsc. Chim. *34*, 2456 (1964).
- [24] B. P. LISBOA, Steroids *8*, 319 (1966).
- [25] E. P. OLIVETO, L. WEBER, C. G. FINCKENOR, M. M. PECHET & E. B. HERSHBERG, J. Amer. chem. Soc. *81*, 2831 (1959).
- [26] O. L. CHAPMAN & R. W. KING, J. Amer. chem. Soc. *86*, 1256 (1964).
- [27] L. GSELL & CH. TAMM, Helv. *52*, 551 (1969).
- [28] S. H. EPSTEIN, P. D. MEISTER, H. M. LEIGH, D. H. PETERSON, H. C. MURRAY, L. M. REINEKE & A. WEINTRAUB, J. Amer. chem. Soc. *76*, 3174 (1954).
- [29] C. W. SHOPPEE, Helv. *23*, 925 (1940).
- [30] F. SONDHEIMER, ST. KAUFMANN, J. ROMO, H. MARTINEZ & G. ROSENKRANZ, J. Amer. chem. Soc. *75*, 4712 (1953).
- [31] E. J. BECKER & M. EHRENSTEIN, J. org. Chemistry *26*, 510 (1961).
- [32] P. SPEISER & T. REICHSTEIN, Helv. *30*, 2143 (1947).
- [33] D. H. R. BARTON & W. KLYNE, Chemistry & Ind. *1948*, 755.

## 218. Maximilian Ehrenstein

1899–1968

(5. V. 69)

Mit dem plötzlichen Tode von MAXIMILIAN EHRENSTEIN am 28. 12. 1968 ist nicht nur ein grosser Steroidforscher, sondern auch ein begeisterter akademischer Lehrer, dem viele junge Chemiker und Mediziner ihre ersten Anregungen und grundlegenden Kenntnisse verdanken, dahingegangen. Nach dem Ende der Studienjahre wandte er sich bald ausschliesslich chemischen Synthesen auf dem Steroidgebiet zu, – viele Homologe und Analoge der in der Natur vorkommenden Steroidhormone konnte er darstellen – und als pharmazeutischer Chemiker schloss er die chemisch-physiologischen Vorgänge des Steroidstoffwechsels in dieses Interesse ein. Mithin entstand über die Jahre eine fruchtbare Zusammenarbeit mit vielen Biologischen und Medizinischen

Forschungslaboratorien in aller Welt, indem er Referenzsubstanzen für Identifizierungszwecke und biologische Tests zur Verfügung stellen konnte, da sich viele der in seinem Laboratorium synthetisierten Steroids-substanzen früher oder später in verschiedenen biologischen Systemen als anwesend erwiesen. EHRENSTEIN's wissenschaftliches Werk hat seinem grossen Lehrer WINDAUS volle Ehre gemacht. In aller Stille, könnte man beinahe sagen, hat er die Beziehungen der steroiden Herzgifte zu den Sexualhormonen in schöner und eleganter Weise erforscht und klargestellt. Diese Beiträge werden seinen Namen noch lange in der wissenschaftlichen Welt wachhalten, ja, einige seiner Arbeiten waren der Zeit voraus und werden erst jetzt voll gewürdigt.



*Maximilian Ehrenstein*

MAXIMILIAN EHRENSTEIN wurde am 11. Mai 1899 als Sohn des Nahrungsmittelchemikers und Apothekers Dr. RICHARD EHRENSTEIN, zu München-Thalkirchen geboren, verbrachte aber seine Schul- und Studienjahre in Göttingen, wo er 1921 bei ADOLF WINDAUS zum Dr. phil. mit einer Arbeit über die Gültigkeit der BLANC'schen Regel promovierte. Nach Assistentenjahren an der Universität Göttingen, der Technischen Hochschule Breslau (F. STRAUS), und den Universitäten Zürich (P. KARRER) und München (H. WIELAND) habilitierte er sich 1931 als Privatdozent für Pharmazeutische Chemie an der Universität Berlin (C. MANNICH). Seine dazumal veröffentlichten Untersuchungen über die Tabakalkaloide, welche u. a. zur Struktur- aufklärung des Nornicotins führten, und einige Jahre später mit einem der VAN 'T HOFF-Preise der Königlichen Akademie der Wissenschaften in Amsterdam ausgezeichnet wurden, sowie grundlegende Arbeiten über die katalytische Dehydrierung cyclischer

Basen waren teilweise bereits in München entstanden. Dort hat er auch 1928 noch zusätzlich die Prüfung für Lebensmittelchemiker abgelegt sowie das Studium der Pharmazie fortgesetzt und daraufhin 1931 in Berlin – im Jahre seiner Habilitation – die Pharmazeutische Prüfung bestanden. Schon in Göttingen hatte er Pharmakologievorlesungen bei WOLFGANG HEUBNER belegt und dort wohl auch seine spätere Lebensgefährtin gefunden: ELSA EHRENSTEIN (seit 1925) ist, wie er, aprobeierte Apothekerin; sie übernahm später Lehrtätigkeiten an verschiedenen amerikanischen Universitäten.

Die politischen Verhältnisse unterbrachen die wissenschaftliche Laufbahn von MAXIMILIAN EHRENSTEIN in Deutschland. Er emigrierte nach den Vereinigten Staaten, wo er in erstaunlich kurzer Zeit wissenschaftlich Fuss fasste. Als Research Associate in der Medizinischen Fakultät der Universität von Virginia veröffentlichte er seine erste Arbeit über Geschlechtshormone, ein Gebiet, das er dann weiterhin mit ausserordentlichem Erfolg bearbeitete. Als Assistant Professor für Physiologische Chemie 1937 an die Universität von Pennsylvanien in Philadelphia berufen, gründete EHRENSTEIN eine eigene Abteilung für Steroidforschung innerhalb des Departments of Research Medicine der Medizinischen Fakultät, der er – seit 1949 als ordentlicher Professor für Physiologische Chemie – auch über seine Emeritierung 1967 als Leiter vorstand.

Um die Abhängigkeit der biologischen Wirkung der Steroidhormone von Strukturveränderungen zu untersuchen, synthetisierte EHRENSTEIN in den 30er Jahren  $6\alpha$ - und  $6\beta$ -Hydroxy- und 6-Oxo-Derivate einiger Androgene, Gestagene und Hormone der Nebennierenrinde. Zwar zeigte keine dieser Verbindungen eine nennenswerte biologische Aktivität, jedoch wurden viele dieser Produkte von anderen Forschern in verschiedenen biologischen Systemen entdeckt und in einigen Fällen durch Vergleich mit den von EHRENSTEIN's Arbeitskreis synthetisierten Referenzproben identifiziert. Obwohl man wusste, dass manche strukturelle Abwandlungen, z. B. Alkylsubstitution oder eine zusätzliche Doppelbindung, mit der biologischen Aktivität von Steroidhormonen verträglich waren, war doch allgemein angenommen worden, dass die Inversion von Asymmetriezentren, so z. B. C-17, zu einem totalen Verlust der Hormoneigenschaften führen würde. Eine Wende der Anschauungen über Struktur und gestagene Wirkung kam jedoch mit der Darstellung von 19-Norsteroiden mit unnatürlicher Konfiguration. Im Jahre 1944 stellte EHRENSTEIN die ersten 19-Nor-Homologe von Steroidhormonen dar. Die bei der Partialsynthese in sehr geringer Ausbeute und nur amorph isolierten Endprodukte, nämlich 19-Norprogesteron und 19-Norcortexon, waren immerhin genügend charakterisiert. Der überraschende Befund, dass das erhaltene 19-Norprogesteron dem natürlichen Progesteron in der gestagenen Wirkung mindestens gleich kam, zeigte, dass die anguläre Methylgruppe am C-14 nicht unerlässlich für die gestagene Aktivität ist; da das amorphe Norprogesteron ein stereochemisches Gemisch war, musste eine der Komponenten physiologisch sehr aktiv sein. Die Frage der Stereochemie blieb zunächst ungeklärt. Einige Jahre später stellte DJERASSI – angeregt durch die EHRENSTEIN'schen Arbeiten («It was Professor EHRENSTEIN's work back in 1944 that got me interested in 19-nor progestational compounds and their possible medicinal value») – das 19-Norprogesteron mit natürlicher Konfiguration an allen Asymmetriezentren kristallin dar; es übertraf in der physiologischen Wirksamkeit das zu Grunde liegende natürliche

Hormon. Da die gestagene Wirkung des amorphen, sterisch nicht einheitlichen EHRENSTEIN'schen 19-Norprogesterons möglicherweise durch die Anwesenheit des natürlichen Konfiguration besitzenden aktiven 19-Norprogesterons hervorgerufen sein konnte – überdies war bekannt, dass weder  $17\alpha$ -Progesteron noch  $14\beta$ ,  $17\alpha$ -Progesteron gestagen wirken – nahm EHRENSTEIN die Versuche aus dem Jahre 1944 wieder auf, um womöglich kristallines Material zu erhalten und dessen Stereochemie festzulegen. Dieses Ziel war 1957 erreicht mit der Synthese von kristallinem 19-Norprogesteron mit  $14\beta$ ,  $17\alpha$ -Konfiguration, und aus dessen Rotationsdispersion liess sich schliessen, dass die Stereochemie an C-10 die gleiche ist wie in natürlichen Steroiden. Die reine Verbindung ist ungefähr achtmal so gestagen wie Progesteron; das regte in den folgenden Jahren mehrere Arbeitskreise an, weitere Norverbindungen zu synthetisieren, von denen einige Eingang in die Therapie und Konzeptionsverhütung gefunden haben.

Anstatt wie bei den ersten Partialsynthesen der Steroidhormone von Gallensäuren oder Cholesterin auszugehen, verwandte man bald die Aglykone verschiedener Herzglykoside, die leichter zugänglich und in vieler Hinsicht als Ausgangsmaterial geeigneter sind. EHRENSTEIN sah in dem Strophanthidin eine interessante Quelle für die Synthese von Steroidhormon-Analogen, da er u. a. die Darstellung von solchen Isomeren der Rindenhormone mit einer Sauerstofffunktion an C-19 anstatt an C-11 anstrebte. Er synthetisierte so viele 19-Oxo- und 19-Hydroxy-Analoga der Androsten-, Progesteron- und Cortexon-Reihe, und zwar nicht nur Verbindungen mit normaler,  $14\alpha$ ,  $17\beta$ -Konfiguration sondern auch solche der Isoreihe. Wenn auch nur wenige Präparate mit nennenswerter hormonaler Wirkung erhalten wurden, konnten doch auch hier andere Forscher solche 19-Hydroxyverbindungen in verschiedenen biologischen Systemen durch Vergleich mit authentischem Material, das EHRENSTEIN zur Verfügung stellte, identifizieren, so z. B. das 19-Hydroxy-androstendion, das DORFMAN etwas später als Zwischenstufe bei der biologischen Umwandlung der Androgene in Östrogene erkannte. EHRENSTEIN's Synthese des 19-Hydroxycortexons, das später auch u. a. aus den polareren Fraktionen des Nebennierenrindenextraktes isoliert wurde, traf übrigens mit der Strukturaufklärung des Aldosterons durch die schweizerische-englische Forschergruppe (1954) zusammen. Es erschien ihm sofort wünschenswert, das analoge Aldosteron mit 19,8- anstatt 18,11-Hemiacetal-Gruppierung darzustellen und auf seine biologische Wirkung zu prüfen. Verbindungen ähnlicher Art, mit einer 19,8-Lacton- oder 19,8-Ätherbrücke, hatte er bereits früher erhalten. Jedoch besitzt keines der synthetisierten Analoga von Steroidhormonen aus dieser letzten Gruppe nennenswerte hormonale Wirkung.

EHRENSTEIN's Arbeiten auf dem Gebiete der Cardenolide brachten ihn Schweizer Steroidchemikern und besonders dem Kreis um REICHSTEIN nahe, mit dem er einen regen Austausch hatte. So leistete EHRENSTEIN z. B. anfangs der fünfziger Jahre wichtige Beiträge zur Kenntnis der Konstitution von Ouabagenin, die dann von TAMM völlig aufgeklärt wurde. Auch hatte EHRENSTEIN eine Anzahl vorzüglicher Mitarbeiter, die ihre Steroidkenntnisse an Schweizer Hochschulen erworben hatten.

Nach dem Kriege führten EHRENSTEIN regelmässige Vortragsreisen wieder nach Europa. Ausser Teilnahme an Internationalen Kongressen über Biochemie- und Steroidforschung und Besuch von Forschungsstätten hielt er z. B. 1955 eine Gastvor-

lesung über «Ausgewählte Kapitel aus dem Steroidgebiet» an der Freien Universität Berlin.

EHRENSTEIN hatte einen gewissenhaften, sorgfältigen und gründlichen Arbeitsstil, den er auch von seinen Mitarbeitern verlangte. Seiner bescheidenen Art lag es nicht, seine wissenschaftlichen Errungenschaften «an die grosse Glocke zu hängen», er wusste aber sich die für seine Arbeit nötige finanzielle Unterstützung zu sichern, so dass er stets einen Mitarbeiterstab von zwei bis drei jungen Chemikern «aus aller Herren Länder» um sich scharen konnte. Verständnissvoll von seiner Gattin Elsa unterstützt, war er auch um das ausserberufliche Wohlergehen seiner Mitarbeiter und deren Familien besorgt. Ehemaligen Mitarbeitern blieb er in Freundschaft verbunden.

Die Anerkennung, welche EHRENSTEIN's wissenschaftliche Tätigkeit sowie sein stetiges Interesse am akademischen Leben in Deutschland gefunden haben, ist durch eine Reihe von Ehrungen zum Ausdruck gekommen: 1963 wurde er Mitglied der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg als Honorarprofessor für Physiologische Chemie. 1965 verlieh ihm die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Freien Universität Berlin die Würde eines Dr. rer. nat. h.c. Er war Träger des Bundesverdienstkreuzes 1. Klasse der Bundesrepublik Deutschland, welches ihm 1966 als Anerkennung seiner aktiven Rolle, die er für den Studentenaustausch zwischen der Freien Universität Berlin, sowie der Universität Hamburg und der Universität von Pennsylvanien spielte, verliehen wurde. Da der Beschluss des Senates der Universität Hamburg, ihm zu seinem 70. Geburtstag die Würde eines Dr. med. h.c. zu verleihen, eine Überraschung sein sollte, konnte er sich nicht mehr dieser Ehrung erfreuen. An seinem Sarge, bei der Trauerfeier auf dem Ohlsdorfer Friedhof in Hamburg am 10. Januar 1969, nahm seine Witwe die Ehrenurkunde vom Dekan entgegen.

MAXIMILIAN EHRENSTEIN war Mitglied folgender Fachorganisationen: Schweizerische Chemische Gesellschaft, American Chemical Society, American Society of Biological Chemists, Physiological Society of Philadelphia, Philadelphia Organic Chemists' Club, Philadelphia Biochemists' Club, Endocrine Society of Philadelphia und der John Morgan Society of Philadelphia.

Seine Freunde und Schüler werden ihm ein ehrendes Andenken bewahren.

WOLFGANG MERKEL

---