

# ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

69. Jahrgang · Nr. 1/2 · Seite 1-76 · 7. Januar 1957

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

Dieses Heft und seine Beiträge sind

## ARTHUR STOLL

zum 70. Geburtstag am 8. Januar 1957 gewidmet

### Zur Entwicklung der Chemie der Mutterkornalkaloide

Arthur Stoll, dem Präsidenten der Union Internationale de Chimie, zum 70. Geburtstag

Wollte man anlässlich der Vollendung seines 70. Lebensjahres alle Verdienste von A. Stoll um Wissenschaft, Industrie und die Allgemeinheit würdigen, so würde dies den Rahmen dieser Zeitschrift sprengen. Diese ausführliche Würdigung bleibt der Festschrift vorbehalten, die Mitarbeiter und Freunde ihm zum 70. Geburtstag widmen. In ihr wird neben der Tätigkeit in der Industrie besonders auch das wissenschaftliche Lebenswerk von A. Stoll geschildert, das in erster Linie zahlreiche Arbeiten auf dem Gebiete des Chlorophylls, der Mutterkorn-, der Rauwolfia- und Veratrum-Alkaloide, der herzwirksamen Glykoside, der Inhaltsstoffe des Knoblauchs und der Sennesblätter, der zytostatisch und bakteriostatisch wirksamen Verbindungen sowie der Synthesen in der Tropan-Reihe umfaßt. Die Aufzählung allein läßt schon den Umfang der wissenschaftlichen Leistungen von A. Stoll ahnen, deren Schwerpunkt auf dem Gebiet der Naturstoffe liegt.

Aus den von ihm bearbeiteten Gebieten kann im Rahmen dieser Zeitschrift nur eines ausgewählt werden, und zwar soll das Gebiet der Mutterkornalkaloide näher behandelt werden, auf dem A. Stoll nicht nur wissenschaftlich besonders wertvolle Beiträge leistete, sondern auf dem er auch die ersten industriellen Erfolge errang. Der Besprechung dieser Arbeiten seien einige Daten über seinen Lebenslauf vorangestellt.

Arthur Stoll wurde am 8. Januar 1887 in Schinznach, Kt. Aargau in der Schweiz geboren. Nach Abschluß der Mittelschule ließ er sich an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich für das Studium der Natur-

wissenschaften immatrikulieren. Noch vor Abschluß des Studiums, im Jahre 1909, lud Prof. Willstätter den erst Zweiundzwanzigjährigen zur Mitarbeit an seinen Chlorophyll-Untersuchungen in sein Laboratorium ein, wobei ihm das engere Thema der enzymatischen Spaltung durch die Chlorophyllase gestellt wurde. 1910 schloß Stoll sein Studium mit dem Diplom ab, und schon im Jahre 1911 erhielt er an der E. T. H. den Doktortitel auf Grund seiner Dissertation „Über Chlorophyllase und die Chlorophyllide“.

Nach Willstätters bald darauf erfolgten Berufung an das neue Kaiser-Wilhelm-Institut in Berlin-Dahlem bat dieser den jungen Chemiker, ihn dorthin zu begleiten und die erfolgreich begonnenen Chlorophyll-Arbeiten gemeinsam mit ihm fortzusetzen. Während der folgenden vier Jahre bekleidete Arthur Stoll dort die Stellung des ersten Assistenten. In diese Zeit fällt auch seine Verheiratung mit Martha Amsler; aus der glücklichen Ehe sind 3 Söhne und 2 Töchter hervorgegangen.

Schließlich folgte er seinem verehrten Lehrer, dessen engster Mitarbeiter er inzwischen geworden war, an die Universität München, wo er Oberassistent wurde und im Jahre 1917 auch den Professortitel erhielt. Die außerordentlich harmonische und in jeder Hinsicht fruchtbare Zusammenarbeit zwischen dem Meister R. Willstätter und seinem Meisterschüler A. Stoll fand ihren Abschluß Ende 1917, als der junge Forscher mit der verantwortungsvollen Aufgabe der Schaffung einer pharmazeutischen Abteilung der Firma Sandoz A.G., der damaligen „Chemischen Fabrik vormals Sandoz“ in Basel betraut wurde.

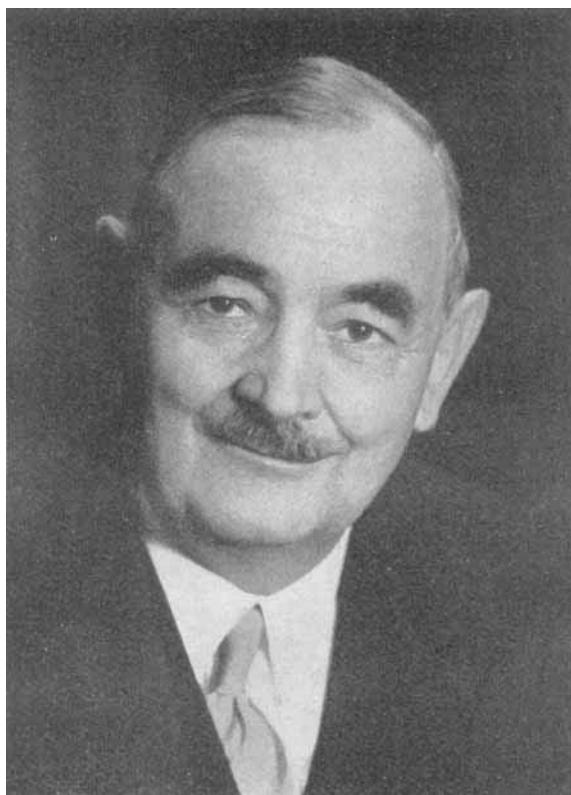


Photo: Tita Binz

Sein unermüdlicher Forschergeist, die große Ausdauer und Beharrlichkeit in der Verfolgung eines einmal gesetzten Ziels und seine sehr ausgeprägten intuitiven Fähigkeiten führten in überraschend kurzer Zeit zu einem Erfolg von großer Tragweite: schon im Frühjahr 1918 hatte Arthur Stoll das erste reine Mutterkornalkaloid kristallisiert in Händen. Damit war der Grundstein für die günstige Weiterentwicklung der jungen pharmazeutischen Abteilung gelegt; weiter wurden grundlegende Neuerungen auf dem Gebiet der Gynäkologie, der Behandlung der vegetativen Störungen u. a. m. in die Therapie eingeführt. Diese Erfolge ermunterten Stoll, in der eingeschlagenen Richtung der Isolierung und Reindarstellung hochwirksamer Naturstoffe weiterzuarbeiten.

Charakteristisch für die meisten seiner Arbeiten über die Isolierung von Naturstoffen ist das Bestreben, durch möglichst schonende und gegebenenfalls eine Spaltung durch Enzyme verhindernde Aufarbeitung die genuinen Inhaltsstoffe pharmazeutisch wirksamer Pflanzen zu fassen. So hat er auf vielen der erwähnten Gebiete erstmalig die genuinen Wirkstoffe isolieren, schwer trennbare Gemische in. ihre reinen Komponenten zerlegen und manche davon der Therapie zuführen können.

Seine Arbeiten über Mutterkornalkaloide haben im übrigen gleichzeitig zu wissenschaftlich wertvollen Ergebnissen und zu pharmazeutisch-chemischen Erfolgen geführt und damit in glücklichster Weise die Zielsetzungen des Wissenschaftlers mit denen des Industriellen vereinigt. Noch für viele weitere Arbeiten von A. Stoll ist diese glückliche Verbindung charakteristisch. Sie hat auf der Basis exakter wissenschaftlicher Arbeit zu den technischen Erfolgen geführt, die den Präparaten der von ihm ins Leben gerufenen pharmazeutisch-chemischen Abteilung der Sandoz A.G. Weltruf verschafft haben.

Als A. Stoll mit dem Eintritt in die Sandoz A.G. als erstes pharmazeutisch-chemisches Problem die Untersuchung der Inhaltsstoffe des Mutterkorns in Angriff nahm, herrschte noch große Unsicherheit in Bezug auf die chemische Natur der wirksamen Stoffe dieser Droge. Auch die Isolierung und Beschreibung des „ergotinine cristallisé“ und des „ergotinine amorphe“ durch Ch. Tanret in den Jahren 1875–79 wie die Darstellung des „Hydroergotinins“ von F. Kraft und des damit identischen, zu gleicher Zeit (1906) gewonnenen „Ergotoxins“ von G. Barger und F. H. Carr hatten nicht vermocht, die Unsicherheit über die chemische Natur der Mutterkornwirkstoffe zu beseitigen. An letzterem hatte H. H. Dale nicht nur die für Mutterkorn typische kontrahierende Wirkung auf den Uterus nachgewiesen, sondern auch die bedeutungsvolle dämpfende Wirkung auf die sympathisch gesteuerten Funktionen des vegetativen Nervensystems eingehend studiert; jedoch enttäuschte Ergotoxin am Krankenbett.

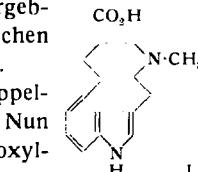
Es war demnach ein schon viel bearbeitetes Gebiet, das A. Stoll mit der Untersuchung der Mutterkornalkaloide in Angriff nahm, aber schon nach kurzer Zeit konnte er einen entscheidenden Fortschritt erzielen. Es gelang ihm, durch Anwendung besonders schonender Extraktionsmethoden ein neues, einheitliches Mutterkornalkaloid, das Ergotamin, kristallisiert zu isolieren. Es wurde in der Folgezeit auf Grund ausgedehnter pharmakologischer und klinischer Untersuchungen als der Hauptträger der therapeutischen Mutterkornwirkung erkannt und nicht nur in der Geburtshilfe, sondern auf Grund seiner sympathikolytischen Wirkung auch auf andern Gebieten der Therapie mit größtem Erfolg verwendet.

Ein zweites einheitliches Mutterkornalkaloid, das in Wasser leicht lösliche Ergobasin (= Ergometrin bzw.

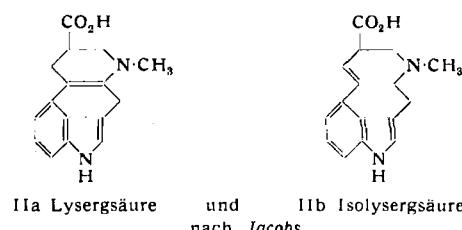
Ergonovin) wurde von A. Stoll gleichzeitig mit und unabhängig von anderen Autoren (H. W. Dudley und J. Ch. Moir, M. S. Kharasch und R. R. Legault, M. R. Thompson) aus wäßrigen Mutterkornextrakten isoliert, die, obwohl frei von Ergotoxin und Ergotamin, doch eine starke Uterus-Wirkung zeigten.

Drei weitere wohl definierte und einheitliche Mutterkornalkaloide wurden von Stoll gefunden, als er das von ihm als besonders dafür brauchbar erkannte Salz des Ergotoxins mit Di-p-toluyl-L-weinsäure der fraktionierten Kristallisation unterwarf. In seinen Händen zerfiel so die bis dahin für einheitlich angesehene Substanz in drei neue Alkaloide, das Ergokryptin, das Ergocornin und das Ergocristin. Letzteres hatte er schon einige Jahre vorher aus Mutterkorn isoliert. Zu den fünf von Stoll und seinen Mitarbeitern rein dargestellten Mutterkornalkaloiden wurde schließlich von anderer Seite das Ergosin als sechstes hinzugefügt.

Aus allen sechs erwähnten, einheitlichen Mutterkornalkaloiden läßt sich durch Hydrolyse mit Alkali als charakteristisches Spaltstück die Lysergsäure erhalten, die von W. A. Jacobs und seinen Mitarbeitern erstmalig dargestellt und schon sehr eingehend untersucht worden war. Es war Jacobs gelungen, das Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst dieser Verbindung aufzuklären und die Richtigkeit seiner durch Abbau gewonnenen Ergebnisse durch die Synthese der racemischen Dihydro-lysäure (I) zu beweisen.

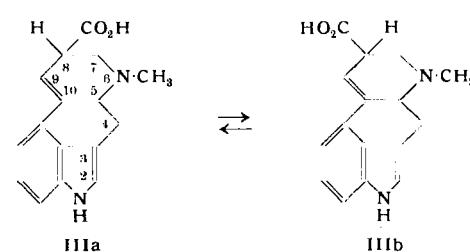


Lysergsäure selbst enthält eine Doppelbindung mehr als ihr Dihydro-Derivat. Nun geht Lysergsäure sehr leicht in hydroxylhaltigen Lösungsmitteln in ein Isomeres, die Isolysergsäure, über, eine Reaktion, die durch die Anwesenheit von Wasserstoff- oder von Hydroxyl-Ionen beschleunigt wird. Jacobs deutete diese Isomerisierung als eine Wanderung einer Doppelbindung und nahm an, daß die Lysergsäure der Formel IIa, die Isolysergsäure der Formel IIb entspricht.



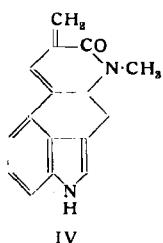
IIa Lysergsäure und IIb Isolysergsäure  
nach Jacobs

Stoll konnte dagegen zeigen, daß in der Lysergsäure und in der Isolysergsäure die Doppelbindung die gleiche Lage, konjugiert zum Benzol-Kern des Indolsystems, einnimmt, und daß die beiden Säuren nicht Struktur- sondern Stereoisomere sind, deren Stereoisomerie im Sinne der Formeln IIIa und IIIb auf einer Stereoisomerie an dem die Carboxyl-Gruppe tragenden Kohlenstoffatom beruht. Beim Erwärmen mit Essigsäureanhydrid wird sowohl aus



Lysergsäure wie aus Isolysergsäure das gleiche optisch aktive Lactam der Formel IV gebildet. Dabei wird die β-Amino-

säure-Gruppierung der Säuren zur  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Säure aufgespalten, die anschließend Wasser zu dem Lactam IV abspaltet. Die den Unterschied zwischen Lyserg- und Isolysergsäure bedingende Asymmetrie an C<sub>8</sub> geht bei diesen Reaktionsfolgen verloren.



Eine weitere Bestätigung dieser Konstitutionsformeln ergab sich, als es A. Stoll gelang, die Asymmetrie an C<sub>8</sub> bei Lysergsäure und Isolysergsäure und ihren Derivaten aufzuheben. Diese werden unter der Wirkung von Protonen-Donatoren irreversibel in die isomere Benzindolin-Form V umgelagert, die das Naphthalin-System enthält. Die Struktur dieser Umlagerungsprodukte wurde durch Totalsynthesen bewiesen. Bei der entsprechenden Umlagerung der optisch aktiven Alkohole Lysergol und Isolysergol (IIIa bzw. b;  $-\text{CH}_2\text{OH}$  statt  $-\text{CO}_2\text{H}$ ), die der reversiblen Konfigurationsumkehr an C<sub>8</sub> nicht unterliegen, entstehen dabei die optischen Antipoden von V ( $-\text{CH}_2\text{OH}$  statt  $-\text{CO}_2\text{H}$ ).

Damit waren die letzten Feinheiten der Konstitution der Lysergsäure geklärt. Die Richtigkeit der Ableitungen von Stoll und seinen Mitarbeitern wurde in jüngster Zeit durch die Synthese der Lysergsäure von R. B. Woodward und seinen Mitarbeitern bestätigt. Von Stoll selbst stammt eine Synthese der optisch aktiven Hydrierungsprodukte von Lyserg- und Isolysergsäure, bei der 4-Amino-naphthostyrol wie früher auch schon von Jacobs als Ausgangsmaterial verwandt wurde.

Die natürlichen linksdrehenden Mutterkornalkaloide sind Derivate der Lysergsäure. Durch eine sehr leicht eintretende reversible Umlagerung an C<sub>8</sub> gehen sie in die entsprechenden stark rechtsdrehenden Derivate der Isolysergsäure über, die pharmakologisch uninteressant sind. Dem Ergobasin entspricht so das Ergobasinin, dem Ergotamin das Ergotaminin usw. Die rechtsdrehenden Isomeren der Alkaloide der Ergotoxin-Gruppe waren als Gemische schon bekannt („Ergotinin“ von Tanret); auch hier konnte Stoll mit seinen Mitarbeitern erstmals die reinen Komponenten durch Umlagerung der entsprechenden linksdrehenden Alkaloide herstellen.

Besonders einfach gebaut ist das Ergobasin, das bei der Hydrolyse in Lysergsäure und L(+)-2-Amino-propanol-(1) (L(+)-Alaninol) zerfällt. Es konnte von Stoll und A. Hofmann bereits 1938 aus dem Hydrazid der racemischen Isolysergsäure, das z. B. aus den Mutterkornalkaloiden durch Erhitzen mit Hydrazin erhältlich ist, über das Azid durch Kupplung mit dem erwähnten Aminoalkohol zu einem Gemisch stereoisomerer Ergobasinen, Umlagerung mit Säure zu den Ergobasinen und fraktionierte Kristallisation ihrer Tartrate synthetisiert werden. Damit war erstmals die Partialsynthese eines Mutterkornalkaloids gelungen.

Wesentlich komplizierter sind die übrigen Mutterkornalkaloide gebaut, deren zuerst von W. A. Jacobs und L. C. Craig am Ergotamin und „Ergotinin“ ausgeführte

Hydrolyse neben Lysergsäure Ammoniak, eine Ketosäure (Brenztrauben- bzw. Dimethyl-brenztraubensäure), Prolin — je nach der Abbaumethode in der D- oder L-Form — und eine weitere Aminosäure (L-Phenylalanin, L-Leucin bzw. L-Valin) liefert. Eine Übersicht gibt die Tabelle 1,

A. Polypeptid-Typus  
Charakterisiert durch Lyserg-Rest, Ammoniak, Ketosäure, L-Prolin und eine weitere Aminosäure

weitere Amino-säure	1. Ergotamin-Gruppe (Brenztraubensäure-Gruppe)		2. Ergotoxin-Gruppe (Dimethyl-brenztraubensäure-Gruppe)	
	Lysergsäure-reihe	Isolysergsäure-reihe	Lysergsäure-reihe	Isolysergsäure-reihe
L-Phenylalanin	Ergotamin $\rightleftharpoons$ Ergotaminin $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{N}_5$		Ergocristin $\rightleftharpoons$ Ergocristinin $\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{N}_5$	
L-Leucin		Ergosin $\rightleftharpoons$ Ergosinin $\text{C}_{33}\text{H}_{57}\text{O}_5\text{N}_5$	Ergokryptin $\rightleftharpoons$ Ergokryptinin $\text{C}_{32}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{N}_5$	
L-Valin				Ergocornin $\rightleftharpoons$ Ergocorninin $\text{C}_{31}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{N}_5$

B. Säureamid-Typus  
Charakterisiert durch Lyserg-Rest und Aminoalkohol

3. Ergobasin-Gruppe		
Amino-alkohol	Lysergsäure-reihe	Isolysergsäure-reihe
L-(+)-2-Amino-propanol-1	Ergobasin $\rightleftharpoons$ Ergobasinin $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_3$	

Tabelle 1. Systematik der natürlichen Mutterkornalkaloide

in die auch das bereits erwähnte Ergobasin mit aufgenommen ist.

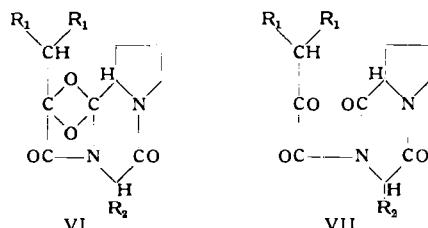
Während die Struktur des einfach aufgebauten Ergobasins durch die erwähnte Partialsynthese verhältnismäßig leicht aufgeklärt werden konnte, bietet die Konstitutionsaufklärung der polypeptid-artig gebauten Mutterkornalkaloide der Ergotamin- und Ergotoxin-Gruppe ein Problem, das nach ersten Arbeiten von Jacobs und Craig erst durch die Arbeiten von Stoll soweit geklärt wurde, daß eine Konstitutionsformel aufgestellt werden konnte, die keiner der für diese Verbindungen charakteristischen chemisch-physikalischen Eigenschaften widerspricht.

Daß die bei der Spaltung erhältliche  $\alpha$ -Ketosäure nicht als solche in den Mutterkornalkaloiden vorliegt, hatten bereits Jacobs und Mitarbeiter nachgewiesen. Diese Autoren, sowie G. Barger hatten 1938 eine vorläufige Strukturformel für den Peptid-Teil vorgeschlagen, die einen neungliedrigen Lacton-Ring enthielt und sich darauf stützte, daß unter gewissen Bedingungen bei der Spaltung der Mutterkornalkaloide die Lysergsäure in Form ihres Amids gefaßt werden konnte. Die Spaltung der beständigeren, durch katalytische Hydrierung leicht darstellbaren Dihydro-Derivate der Mutterkornalkaloide mit wasserfreiem Hydrazin lieferten nun in den Händen von Stoll und seinen Mitarbeitern den Peptid-Anteil als Ganzes, wobei allerdings aus der  $\alpha$ -Ketosäure gleichzeitig durch Reduktion die entsprechende Fettsäure entstand. Es wurden so Peptide erhalten, deren Struktur aufgeklärt werden konnte, und zwar aus Dihydro-ergotamin das Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin, aus Dihydro-ergocristin die entsprechende Isovaleryl-Verbindung, aus Dihydro-ergokryptin das Isovaleryl-L-leucyl-L-prolin und aus Dihydro-ergocornin das Isovaleryl-L-valyl-L-prolin.

Damit war die säureamid-artige Verknüpfung der drei Säuren sowie die Reihenfolge der Verknüpfung mit Sicherheit nachgewiesen. Die Spaltung der Mutterkornalkaloide bzw. ihrer Dihydro-Derivate mit einem Äquivalent verdünnt-alkoholischer Kalilauge an Stelle von Hydrazin

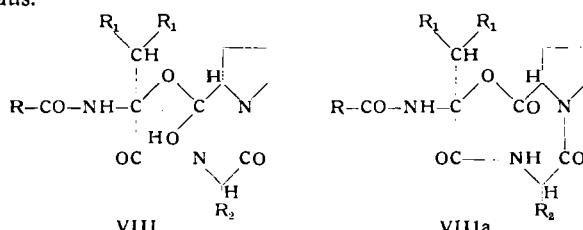
zin lieferte neben Lysergsäure-, bzw. Dihydrolysergsäureamid ebenfalls ein tripeptid-artiges Spaltstück, das aber nunmehr den Rest der  $\alpha$ -Ketosäure selbst, d. h. beim Ergotamin den Brenztraubensäure-Rest statt des Propionyl-Restes und bei den Alkaloiden der Ergotoxin-Gruppe den Dimethylpyruvoyl-Rest statt des Isovaleryl-Restes enthielt. Durch diese Spaltung wurde auch mit Sicherheit bewiesen, daß der Prolin-Rest in den Mutterkornalkaloiden in der L-Konfiguration vorliegt.

Von besonderem Interesse ist die thermische Spaltung der Dihydro-Derivate der Mutterkornalkaloide. Diese zerfallen dabei in Dihydro-lysergsäureamid und ein Spaltstück, das noch sämtliche Kohlenstoff-Atome des Peptid-Teils enthält. Das Spaltstück ist völlig gesättigt, es enthält keine aktiven Wasserstoffatome, reagiert neutral und ist gegen Säuren ziemlich beständig, wird aber durch Alkali, schon unter mildesten Bedingungen, in Brenztraubensäure bzw. Dimethyl-brenztraubensäure und ein Diketo-piperazin zerlegt, das aus der jeweils für das betreffende Alkaloid charakteristischen Aminosäure und D-Prolin aufgebaut ist. Die aufgezählten Eigenschaften haben für das Spaltstück die Formel VI nahegelegt, in der eine Spiroketal-Gruppierung als Bestandteil eines Oxazolidon-Rings auftritt. Dem Verhalten des Spaltstücks dürfte aber auch die Formel VII Rechnung tragen.



Die Reduktion der Dihydro-Derivate der Mutterkornalkaloide mit Lithium-aluminiumhydrid wurde gleichfalls von Stoll und seinen Mitarbeitern eingehend untersucht, und die Konstitution der dabei entstehenden Reduktionsprodukte durch Synthese geklärt.

Alle so gewonnenen Ergebnisse wurden von Stoll in der Formel VIII für die Mutterkornalkaloide zusammengefaßt, die dem in vieler Hinsicht höchst eigenartigen Verhalten dieser Verbindungen Rechnung trägt. Sie ist eine tautomere Form der Lacton-Formel VIIIa mit dem zuerst von Barger und Jacobs vorgeschlagenen Neunring. Die sicher nicht einfache Synthese steht allerdings noch aus.



In den Formeln bedeutet R den Rest der Lysergsäure, R<sub>1</sub> ist Wasserstoff bzw. Methyl, je nachdem ob es sich um ein bei der Hydrolyse Brenztraubensäure oder Dimethyl-brenztraubensäure lieferndes Alkaloid handelt, und R<sub>2</sub> ist der Rest der jeweils charakteristischen Aminosäure (vgl. Tabelle 1).

Die vorstehend in großen Zügen geschilderten Arbeiten von Stoll über Mutterkornalkaloide warfen u. a. viele Fragen stereochemischer Art auf, die eingehend bearbeitet wurden. Ebenso luden sie zu Variationen an der Molekel der natürlichen Alkaloiden und zu synthetischen Versuchen ein, die in den Händen von Stoll zu höchst bemerkenswerten Ergebnissen führten.

Eine interessante Modifikation der pharmakodynamischen Eigenschaften ergab sich durch Hydrierung der leicht hydrierbaren Doppelbindung im Lysergsäure-Teil. Die Dihydro-Derivate der natürlichen linksdrehenden Mutterkornalkaloide besitzen die oxytocische Wirkung der Ausgangsmaterialien nicht mehr. Das Ergobasin, das nur diese Wirkung zeigt, wird so zu einem pharmakologisch unwirksamen Körper. Die peptid-artig aufgebauten Alkaloiden zeigen dagegen auch nach der Hydrierung noch die unveränderte, in einzelnen Fällen gegenüber dem Ausgangsmaterial sogar verstärkte neurovegetative Wirkung.

Bemerkenswerte pharmakologische Eigenschaften zeigten z. T. auch Amide der Lysergsäure, die analog der oben geschilderten Synthese des Ergobasins erhalten wurden. Ein Homologes des Ergobasins, das sog. „Methyl-ergobasin“, erwies sich in der Geburtshilfe als dem Ergobasin überlegen.

Es ist in einer kurzen Übersicht nicht möglich, alle dargestellten Verbindungen, zu denen z. B. alle acht theoretisch möglichen Stereoisomeren des Ergobasins, zahlreiche Peptide der Lysergsäure, der Isolysergsäure und der Dihydro-isolysergsäure gehören, einzeln aufzuzählen. Eine Verbindung bedarf aber der besonderen Erwähnung: Es ist dies das von Stoll und A. Hofmann dargestellte Lysergsäure-diäthylamid, eine Verbindung, die fast 10000-mal wirksamer als Mezcalin schon in Dosen von 20 bis 30  $\mu$  per os beim Gesunden außerordentlich stark auf die Psyche wirkt und schwere psychische Alterationen, z. B. Farbenssehen und Halluzinationen, hervorruft. Da das Schicksal einer so stark wirkenden Verbindung im Organismus ein interessantes Problem darstellt, wurde auch die mit  $^{14}\text{C}$  indizierte Verbindung dargestellt. Es dürfte kaum einem Zweifel unterliegen, daß die Entdeckung einer so wirksamen Substanz in Zukunft noch wichtige Beiträge zum Verständnis psychischer Vorgänge und wohl auch zur therapeutischen Beeinflussung von Geisteskrankheiten erwarten läßt. So weisen die Arbeiten von A. Stoll hier wie auch auf anderen Gebieten über die Chemie hinaus neue Wege.

Die vorstehende kurze Schilderung eines Ausschnitts aus der wissenschaftlichen Lebensarbeit von A. Stoll zeigt deutlich, daß dieser Industrieführer von außergewöhnlichem Format, der von 1948 an die Geschicke des gesamten Werkes als Direktionspräsident der Sandoz A.G. leitete, ebenso sehr ein Forscher im strengsten Sinne seines Lehrers R. Willstätter war und ist, dem Eindringen in die Geheimnisse der Natur ergeben und alle auftauchenden Fragen immer weiter, wenn irgend möglich bis zur letzten Klärung verfolgend.

Die großen Erfolge, die er in der Industrie wie in der Wissenschaft erzielt hat, entspringen der gemeinsamen Wurzel eines umfangreichen Wissens, einer bewundernswerten Arbeitskraft und Arbeitsfreude und einer Klarheit des Denkens, Eigenschaften, die sich auf organisatorischem und kaufmännischem Gebiet nicht weniger bewährten als auf dem Gebiet der reinen und der angewandten Forschung. Für alle die unzähligen Aufgaben, die er beispielhaft meisterte, verstand er es, hervorragende Mitarbeiter heranzuziehen und sie für ihre Arbeit so zu begeistern, daß sie in idealer Weise mit ihm zusammenarbeiteten<sup>1)</sup>. So kam ein in jeder Hinsicht außergewöhnliches Lebenswerk zustande, dessen Bedeutung auch aus den zahlreichen Ehrungen und wissenschaftlichen Auszeichnungen hervorgeht, die A. Stoll zuteil wurden. Nicht weniger als 13 Hochschulen

<sup>1)</sup> Speziell an den Arbeiten über die Mutterkornalkaloide waren folgende Herren beteiligt: E. Burckhardt, J. Peyer, A. Hofmann, W. Schlientz, B. Becker, A. Rüegger, T. Petzliká, J. Rutschmann, F. Troxler, H. Kobel, H. G. Leemann, H. R. Schenk und H. Ott.

haben ihm den Ehrendoktor verliehen, zahlreiche Akademien und wissenschaftliche Gesellschaften ernannten ihn zum Ehrenmitglied, und die Universität Mexiko verlieh ihm den Professorstitel. Das Vertrauen und die Achtung der Kollegen der ganzen Welt beriefen ihn schließlich zum Präsidenten der Union Internationale de Chimie.

Man würde der Persönlichkeit von *A. Stoll* aber nicht gerecht werden, wollte man nur seine Verdienste in Wissenschaft und Technik hervorheben und nicht auch des Menschen gedenken, dessen Interessen weit über die Grenzen seines Faches hinausgehen. Sie gelten allen wertvollen geistigen und kulturellen Strömungen seiner Zeit. Seine besondere Liebe gilt der bildenden Kunst, und wer das Glück hatte, die von ihm zusammengetragene Sammlung von Meisterwerken der Malerei in seinem Landsitz am Genfer See zu sehen, zu der Gemälde von *Hodler* aus allen Schaffensperioden gehören, in der aber auch *Renoir* und *Cézanne* nicht fehlen, wer den Garten hat bewundern können, den neben Plastiken von Schweizer und Münchener Bildhauern ein so erlesenes Kunstwerk wie *Rodins* St. Jean schmückt, und wer den Hausherrn von der Schönheit aller

dieser Dinge hat sprechen hören, der weiß, wie sehr die Begeisterungsfähigkeit für alles Schöne und Gute zum Bilde seiner Persönlichkeit gehört.

Zum Bild seiner Persönlichkeit gehört aber ebenso seine Güte und Hilfsbereitschaft. So war es für ihn immer eine Freude zu hören, daß die Ergebnisse seiner Arbeit kranken Menschen Heilung brachten. Und seine oft im Stillen geübte Hilfsbereitschaft zeigte sich wohl am schönsten, als *R. Willstätter* München verlassen mußte; es war *A. Stoll*, der dem verehrten Lehrer in Locarno eine ruhige Zuflucht für den Lebensabend verschaffte.

So steht heute an der Spitze der „Union“ ein Mann, der auf den verschiedensten Gebieten, in der Wissenschaft, in der Industrie und im öffentlichen Leben in seltener Weise sich bewährt und ausgezeichnet hat. Seine überragende Persönlichkeit, die Vielseitigkeit seiner Interessen und seine ungebrochene Schaffenskraft lassen ihn noch nicht das verdiente *otium cum dignitate* genießen; sie lassen vielmehr weitere erfolgreiche Arbeit im Dienste der Allgemeinheit erwarten. Mögen ihm dafür noch viele Jahre vergönnt sein!

*C. Schöpf*

## Neues aus der Chemie der Pyrrolizidin-Alkaloide

Von Prof. Dr. R. ADAMS und Dr. M. GIANTURCO

Noyes Chemical Laboratory, University of Illinois, Urbana (Illinois)/USA

Die neuere Chemie der Senecio-Alkaloide Jacobin, Tomentosin, Mikanoidin, Spartiodin und Sceleratin sowie der Crotalaria-Alkaloide Trichodesmin, Juncein und Grantianin wird behandelt. Die Stereochemie an der oder den Doppelbindungen in den Alkaloiden und den entsprechenden Säuren verlangt eine weitere Untersuchung und Klärung. Biogenetische Beziehungen der Necinsäuren werden aufgezeigt.

### Einführung

Die verschiedenen ausgezeichneten Übersichten<sup>1)</sup>, die uns über das Gesamtgebiet der Pyrrolizidin-Alkaloide zur Verfügung stehen, umfassen die wichtigsten Ergebnisse auf diesem Gebiet bis einschließlich 1954. Inzwischen sind weitere bedeutsame Beiträge erschienen und interessante Ergebnisse durch die Anwendung moderner Arbeitsmethoden erzielt worden. So haben sich Papier- und Säulen-Verteilungschromatographie als äußerst nützlich bei der Trennung nahe verwandter Alkaloide und bei deren Identifizierung erwiesen. Die sorgfältige Deutung der IR- und UV-Spektren sowie gewisse Ergebnisse aus Abbau- und Synthesever suchen haben die Konstitutionsaufklärung mehrerer Alkaloide ermöglicht und die Aufstellung wahrscheinlicher Strukturformeln für andere erlaubt.

Dieser Aufsatz berührt das Tatsachenmaterial, das bereits in früheren Übersichten besprochen wurde nur so weit, als es zum Verständnis notwendig ist. Er behandelt die Chemie des Jacobins, Tomentosins, Mikanoidins, Spartiodins und des Sceleratins, die alle aus Senecio-Arten isoliert wurden, sowie der aus Crotalaria-Arten erhältlichen Alkaloide Trichodesmin, Juncein und Grantianin. Es werden weiterhin die strukturellen Beziehungen dieser Alkaloide untereinander und zu den früher bekannt gewordenen Alkaloiden angegeben sowie die allerdings noch spärlichen Beiträge zur Stereochemie dieser Verbin-

dungen und ihrer basischen sowie sauren Bruchstücke besprochen. Schließlich wird eine Theorie über die Biogenese der Necine und der Necinsäuren aufgestellt.

Die neu untersuchten Alkaloide sind, bis auf eine Ausnahme, 11 oder 12 Ringglieder enthaltende cyclische Ester (z. B. III), die sich vom Retronecin (I) oder Platynecin (II) ableiten, und die wegen der gewinkelten Struktur des Pyrrolizidin-Kerns im wesentlichen spannungsfrei sind. Die Necinsäuren aus Senecio-Alkaloiden sind substituierte Adipinsäuren, während die aus Crotalaria-Alkaloiden substituierte Glutarsäure darstellen.

Die Senecio-Alkaloide Jacobin, Tomentosin, Mikanoidin und Spartiodin werden zusammen in einer Gruppe besprochen. Die Chemie des Sceleratins, das anscheinend zum Crotalaria-Typ gehört, soll dagegen im Rahmen der Besprechung der zweiten Alkaloid-Gruppe behandelt werden, die das Trichodesmin, Juncein und Grantianin umfaßt.

### Methoden zur Trennung strukturell verwandter Pyrrolizidin-Alkaloide

Man weiß seit langem, daß viele Pflanzenarten komplizierte Gemische von Pyrrolizidin-Alkaloiden liefern, aber nur in wenigen Fällen gelang es, hieraus die einzelnen Komponenten durch fraktionierte Kristallisation in reinem Zustand zu gewinnen<sup>2)</sup>. Die Adsorptionschromatographie brachte einen Fortschritt, da sie die

<sup>1)</sup> a) J. A. Henry: Plant Alkaloids, 4. Aufl., S. 601, J. u. A. Churchill Ltd., 1949; b) N. J. Leonard: Senecio Alkaloids in „The Alkaloids“ von R. H. F. Manske u. H. L. Holmes, Bd. I, S. 107, Academic Press, New York, 1949; c) R. Adams, Über die Chemie der Senecio-Alkaloide und verwandte Verbindungen, diese Ztschr. 65, 433 [1953]; d) F. L. Warren: The Pyrrolizidine Alkaloids in „Progress in the Chemistry of Organic Natural Products“, Bd. 12, S. 198, Springer Verlag, Wien, 1955.

<sup>2)</sup> H. L. de Waal, Onderstepoort, a) J. Vet. Sci. Animal Ind. 16, 149 [1941]; b) ebenda 12, 155 [1939]. G. Barger u. J. J. Blackie, J. chem. Soc. [London] 1937, 584.

