

Aus der Chemie der Naturstoffe

Von A. STOLL*

Die Institution der PAUL KARRER-Vorlesung an der Universität Zürich ist wohl so gedacht, dass die Vortragenden über Ergebnisse aus ihrer eigenen Werkstatt berichten sollen. Da nun aber die erste solche Vorlesung auf den 70. Geburtstag KARRER's fällt, scheint es mir sinnvoll, im ersten Teil meines Vortrages einen kurzen – nur allzukurzen – Überblick über die wichtigsten Karrerschen Arbeitsgebiete zu geben und erst im zweiten Teil auf eigene Arbeiten einzugehen.

Nachdem PAUL KARRER während seines Studiums und einer kurzen Assistentenzeit Gelegenheit hatte, vom Begründer der Koordinationslehre ALFRED WERNER in ein schwieriges, neuartiges Gebiet eingeführt zu werden, wurde er durch Zusammenarbeit mit PAUL EHRLICH in Frankfurt, dem Altmeister und Begründer der modernen Chemotherapie, mit medizinischer Denkweise und mit der Synthese komplizierter organischer Verbindungen bekannt. Dieses in jungen Jahren schon gewonnene Rüstzeug bewährte sich bei der Übernahme seiner eigenen Lehr- und Forschungsstätte an der Universität Zürich von Anfang an in fruchtbarster Weise. Arbeiten über Glykoside, der so weitverbreiteten Naturstoffe von Zuckerverbindungen, reichen bis in die Frankfurter Zeit zurück, wurden in Zürich fortgesetzt und bildeten die Überleitung zu einer grossen Serie von Arbeiten über Stärke, Polysaccharide und Zellulose, die sich bis zu Beginn der 30er Jahre fortsetzte, als bereits eine neue lange Reihe von Arbeiten über Pflanzenfarbstoffe begonnen hatte. Auch Arbeiten über Chitin und Lichenin und ihre enzymatische Spaltung fallen in diese Zeit, ferner Untersuchungen über natürliche Aminosäuren, die zur Erkenntnis führten, dass sie alle derselben sterischen Reihe angehören. Die Arbeiten über Carotinoide bildeten die Überleitung zu den Untersuchungen über Vitamine, wo PAUL KARRER besonders glänzende Erfolge beschieden waren. Diese Forschungen, von denen noch die Rede sein wird, wurden bis in die letzten Jahre fortgesetzt, als PAUL KARRER bereits ein neues, schwieriges und grosses Gebiet in Angriff genommen hatte, nämlich seine Untersuchungen über Curare-Alkaloide, von denen wir noch sprechen werden und die – in Zusammenarbeit mit Prof. HANS SCHMID – auch heute

noch weitergehen. Die Erkenntnis, dass Vitamine als Bestandteile von Fermenten vorkommen, führte in Zusammenarbeit mit Prof. VISCONTINI zu Arbeiten über Fermente, Coccoxylasen, Decarboxylasen, Transamidasen usw. Auch die interessanten und schwierigen Arbeiten über Insektenfarbstoffe, die Pterine, fallen in diese Zeit.

PAUL KARRER hat sich aber in seiner Tätigkeit nicht auf eine enge Laboratoriumsarbeit und deren Auswertung in Publikationen beschränkt; er hat deren Ergebnisse in sachlich und stilistisch meisterhaft aufgebauten zusammenfassenden Vorträgen weiten Kreisen im In- und Ausland zugänglich gemacht und auch der Entwicklungsgeschichte der Naturwissenschaften sein Interesse geschenkt. Es seien in diesem Zusammenhang besonders zwei Vorträge erwähnt: 1946 «Zürich als Stätte chemischer Forschung in den letzten 100 Jahren» und die Festrede als Rektor am Dies der Universität 1951 «Der Beitrag der Wissenschaft zum geistigen Leben Zürichs in vergangenen Jahrhunderten».

Das ist eine sehr mangelhafte Skizze des wissenschaftlichen Lebenswerks PAUL KARRERS und die Chemiker werden damit nicht zufrieden sein. Ich möchte daher im folgenden einige Höhepunkte der Karrerschen Forschung an Hand von Beispielen noch herausheben.

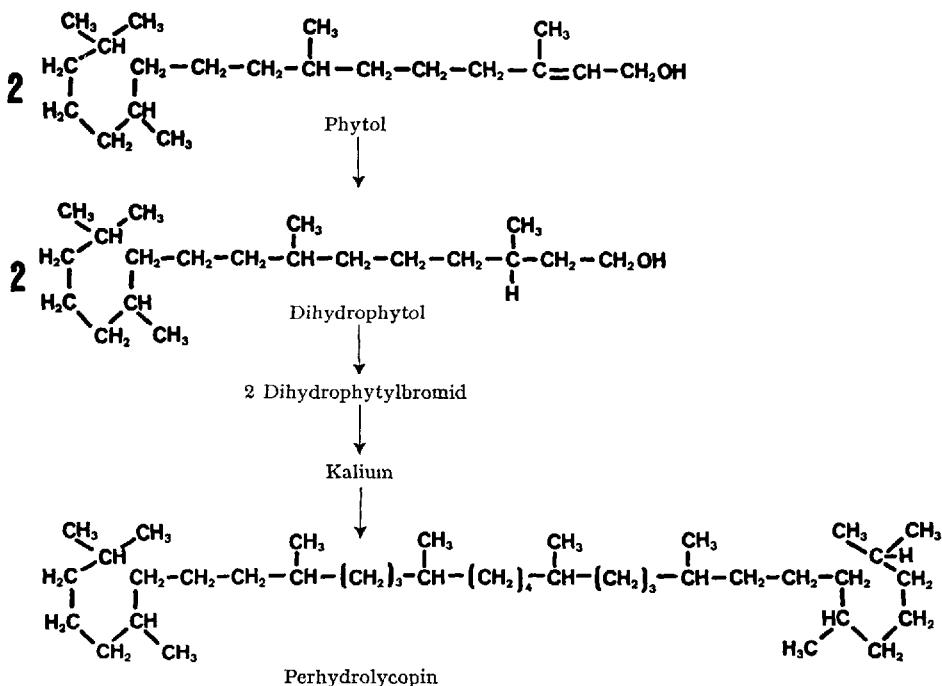
Professor KARRER hat kürzlich in einem in Basel gehaltenen Vortrag darauf hingewiesen wie wichtig es sei, von einer Körperklasse eine grosse Zahl von einzelnen Substanzen kennen zu lernen, um das gemeinsame Prinzip, nach dem sie aufgebaut sind, zu erkennen. Der Forscher ist in der Tat immer wieder überrascht zu erfahren, wie gleichartig die Bauelemente und das Baugerüst innerhalb grosser Körperklassen sein können. Die verschiedenen Funktionen, welche die Stoffe in der Natur ausüben, hängen sehr oft von relativ kleinen, aber für die Wirkung entscheidenden Einzelheiten im chemischen Bau ab. Die nun folgenden Ausführungen stehen daher unter dem Motto: «Einheit in der Vielfalt».

Nachdem sich PAUL KARRER in seinen Forschungen zunächst mit den bunten Blütenfarbstoffen, den Anthocyanaen, mit Erfolg beschäftigt hatte, wandte er sich 1929 den in der Natur so ausserordentlich verbreiteten gelben Farbstoffen, den Carotinoiden, zu. Schon bald gelang ihm die Aufklärung der Struktur

* Erste PAUL-KARRER-Vorlesung, gehalten im Rahmen der öffentlichen Feier zum 70. Geburtstag von Prof. PAUL KARRER, am 25. April 1959 in der Aula der Universität Zürich.

des Lycopins, des Tomatenfarbstoffs, wobei der oxydative Abbau mit Ozon und Kaliumpermanganat eine wesentliche Rolle spielte. Den endgültigen Beweis der Lycopin-Struktur lieferte indessen die Totalsynthese

des Perhydrolycopins aus dem von WILLSTÄTTER als Spaltprodukt des Chlorophylls entdeckten Phytol, dessen Konstitution bekannt war. Diese Synthese ist aus dem Formelschema ersichtlich:

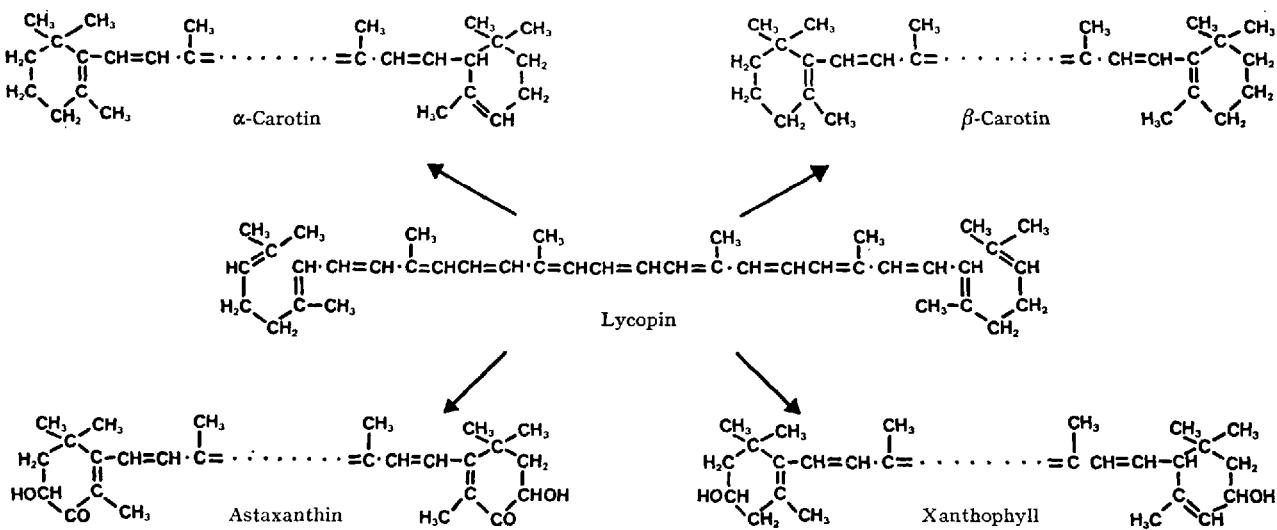


Das durch Synthese aus Phytol gewonnene Produkt erwies sich als identisch mit dem durch erschöpfende Hydrierung des Lycopins gewonnenen Perhydrolycopin.

In rascher Folge gelang KARRER dann die Aufklärung der Struktur weiterer Carotinoide, wobei das gleiche Bauprinzip bei allen natürlichen Carotinoiden

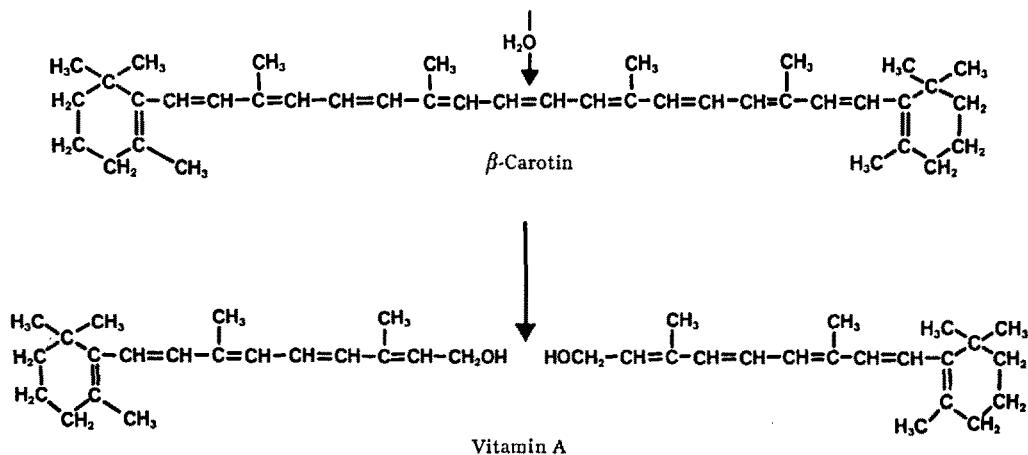
klar in Erscheinung trat. Wie das folgende Schema zeigt, kann Lycopin als Grundsubstanz aller natürlichen Carotinoide angesehen werden, die aus ihm durch ein- oder zweiseitigen Ringschluss, durch Verschiebung von Doppelbindungen und als Hydroxylierungs-, Carbonylierungs- oder sonstige Oxydationsprodukte hervorgehen.

Lycopin als Grundsubstanz der Carotinoide



Aus diesen grundlegenden Arbeiten über die Struktur der Carotinoide gingen grossangelegte Untersuchungen über Vitamine hervor. Es gelang KARRER erstmals, die Struktur eines natürlichen Vitamins, des

Vitamin A, aufzuklären. Überraschenderweise ergab sich auch hier der enge Zusammenhang mit den Carotinoiden, da Vitamin A als Produkt der Hydrolyse von β -Carotin anzusehen ist.

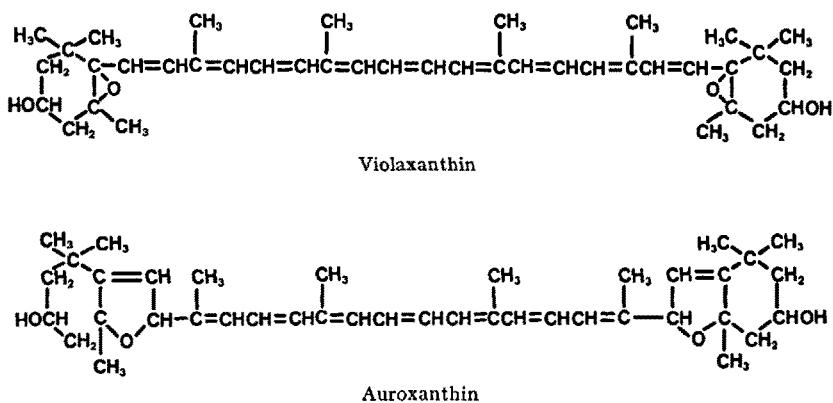


Die fruchtbare Zusammenarbeit mit dem Laboratorium Prof. HANS VON EULERS in Stockholm erbrachte den Beweis der Vitamin-A-Wirksamkeit verschiedener Carotinoide, so dass auch auf biologischem Wege der enge Zusammenhang zwischen Vitamin A und den Carotinoiden erwiesen werden konnte.

Einen bedeutenden Fortschritt auf dem Gebiete der Carotinoid-Chemie erzielte KARRER, als es ihm gelang, natürliche Carotinoide, die einen oder zwei β -Ionon-

Ringe enthalten, in Epoxyde und in furanoide Oxyde überzuführen. Damit waren nicht nur die ersten Partialsynthesen natürlicher Carotinoide möglich geworden, es wurde damit auch die Struktur einer grösseren Zahl solcher Verbindungen aufgeklärt. Zu diesen gehören zum Beispiel das Violaxanthin und das Auroxanthin, bei denen während langer Zeit Strukturaufklärungsversuche erfolglos geblieben waren. Ihre Struktur kommt im folgenden Bild zum Ausdruck.

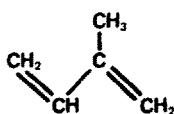
Carotinoid-Epoxyde und furanoide Oxyde



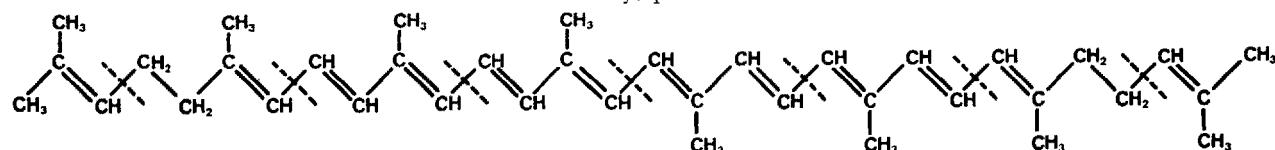
Der Epoxydring ist im Violaxanthin, der Furanoidring im Auroxanthin eingebaut. Die Totalsynthese von β -Carotin, die KARRER 1950 gelang, war die Krönung seiner Untersuchungen über Carotinoide.

Alle natürlichen Carotinoide, das Vitamin A, das im Chlorophyll enthaltene Phytol, der Kautschuk, enthalten denselben Baustein, nämlich das Isopren, wie das folgende Bild zeigt.

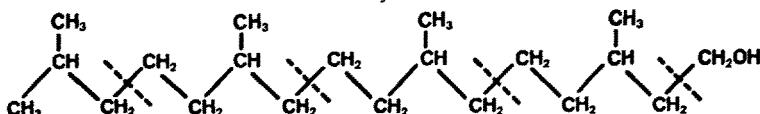
Isoperen (Kautschukbaustein)



Lycopin

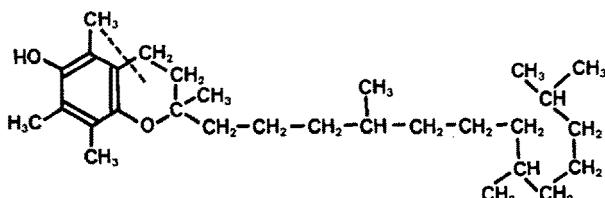


Phytol

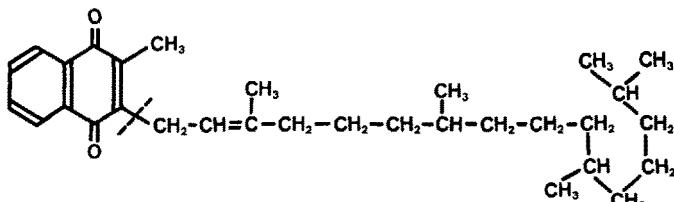


Aber auch die Vitamine E und K weisen in ihren langen Seitenketten den Phytol-Rest auf, wie das folgende Bild zeigt. Prof. KARRER gelang die Totalsynthese von

Vitamin E und die Isolierung von Vitamin K. Auch bei der Untersuchung und Synthese anderer Vitamine waren seiner Forschung bedeutende Erfolge beschieden.



Vitamin E (α -Tocopherol)



Vitamin K₁ (Phyllochinon)

Seit Mitte der 40er Jahre hat sich PAUL KARRER wie erwähnt einem neuen Arbeitsgebiet, den Alkaloiden aus südamerikanischen *Calebassencurare* und *Strychnaceen* zugewandt.

Schon seit vielen Jahrhunderten wissen die Indianer Südamerikas aus den Rinden zweier dort heimischer Pflanzengattungen, gewissen *Chondrodendron*- und *Strychnos*-Arten, Auszüge herzustellen, die sich durch eine ausserordentlich stark muskellähmende Wirkung auszeichnen. Die Extrakte aus *Chondrodendron* werden nach ihrer Aufbewahrungsart in Bambusrohren als *Tubocurare*, die hochtoxischen aus *Strychnos* als *Calebassencurare* bezeichnet, weil diese in Kürbisschalen, in *Calebassen* aufbewahrt werden. Die Indianer vergiften damit ihre Pfeile und Speere.

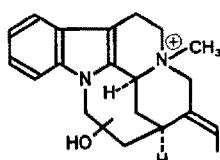
Während das Tubocurare schon seit einiger Zeit eingehend erforscht ist, vermochte das kompliziert zusammengesetzte Calebassencurare dem Zugriff der Chemiker lange Zeit zu widerstehen. Nachdem um

1940 herum H. WIELAND in München mit der Isolierung der ersten reinen Giftstoffe, die sich als Alkaloide erwiesen, ein erster Einbruch gelungen war, konnten später PAUL KARRER und seine Mitarbeiter durch Verwendung neuer Trennmethoden, der Papierchromatographie und namentlich der Verteilungschromatographie an grossen Cellulosesäulen eine nahezu vollständige Auftrennung der Calebässen-Alkaloide erreichen. Die chromatographische Aufarbeitung mehrerer Calebassen erfordert automatische Fraktionsammler und fast 2 m hohe Trennsäulen; sie verschlingt mehrere hundert Liter zum Teil recht teurer Lösungsmittel und liefert viele hunderte von Fraktionen, die einzeln aufgearbeitet werden müssen. Als Lohn einer solchen mühevollen Arbeit hat der Chemiker dann Milligramme, in günstigen Fällen einzelne Gramme der reinen, kristallisierten Giftstoffe in den Händen. Bis heute sind in Zürich über 50 dieser Alkaloide aus Calebassencurare bzw. südamerikanischen Strychnaceen isoliert worden.

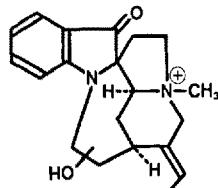
Auch die Charakterisierung und nähere chemische Untersuchung dieser Alkaloide gestaltet sich, schon der kleinen, zur Verfügung stehenden Mengen wegen, recht schwierig; sie verlangen den Einsatz bekannter und die Ausarbeitung neuer organischer Mikromethoden und moderner physikalischer Methoden, wie die UV.- und IR.-Spektroskopie.

Es zeigte sich dann, dass die Curarealkaloide in zwei grosse Gruppen zerfallen, nämlich solche der allgemeinen Formel $[C_{20}H_{21-27}O_{0-2}N_2]^+$ und solche, die diese Elemente in verdoppelter Anzahl enthalten, also die Formel $[C_{40}H_{42-54}O_{0-4}N_4]^{++}$ besitzen. Die erste Gruppe enthält eine, die zweite Gruppe zwei quartäre Ammoniumgruppierungen; nur die Vertreter der letzteren zeichnen sich durch eine stark curarisierende Wirkung aus.

Von den Alkaloiden der ersten Gruppe sind im Karrerschen Laboratorium bereits mehrere in ihrer Konstitution ganz oder zumindest teilweise aufgeklärt worden. Das farblose Alkaloid Mavacurin und das gelb gefärbte Fluorocurin mögen hierfür als Repräsentanten dienen. Sie lassen sich wechselseitig ineinander umwandeln.



Mavacurin



Fluorocurin

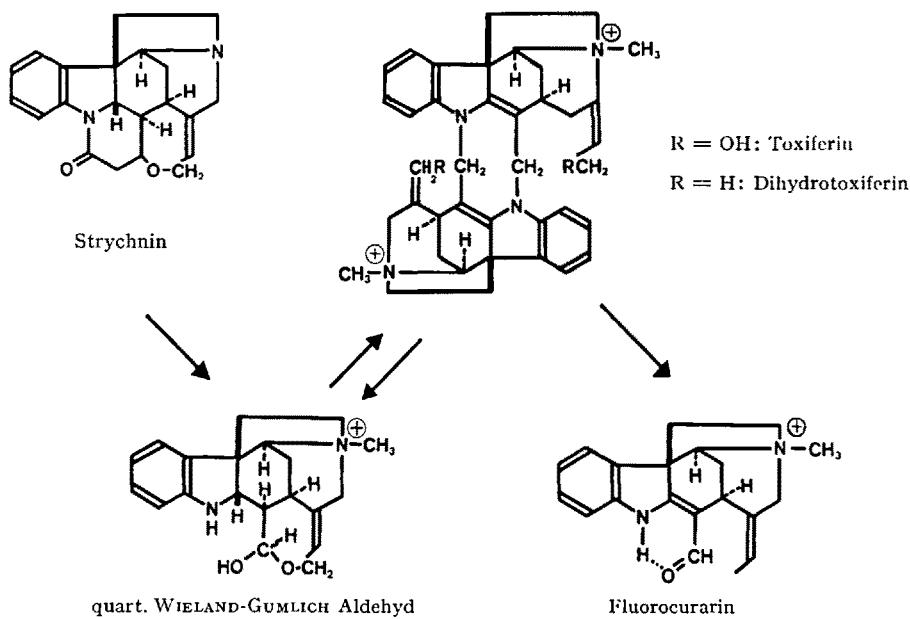
Vor kurzem ist PAUL KARRER *et al.* auch ein Einblick in die Chemie der toxischen C_{40} -Alkaloiide gelungen. Die früher geleistete, mühevolle Trennarbeit

zeitigte jetzt ihre Früchte: durch verschiedene chemische Operationen liessen sich eine Anzahl, zum Teil nur in winzigen Mengen vorhandener, aber höchst wirksamer Alkaloide wie Toxiferin und Dihydrotoxiferin in solche, die relativ reichlich zur Verfügung stehen, wie Calebassin und Curarin überführen. Ein Spaltprodukt der letzteren, das C_{20} -Alkaloid Fluorocurarin, das als solches in Curare vorkommt, liess sich in seiner Struktur vollständig aufklären. Als dann gefunden wurde, dass sich auch Toxiferin und Dihydrotoxiferin in zwei C_{20} -Hälften spalten liess, war der Schritt zur Identifizierung der letzteren mit dem quartären sogenannten Wieland-Gumlich-Aldehyd, bzw. dessen Desoxy-Verbindung, einem seit langem bekannten Abbauprodukt aus dem altbekannten Strychnin, nicht mehr sehr weit. Als es gleichzeitig gelang, die C_{20} -Hälften wieder zu den physiologisch wirksamen C_{40} -Alkaloiden Toxiferin und Dihydrotoxiferin zusammenzufügen, war damit nicht nur ihre Struktur, sondern auch ihre Partialsynthese aus dem leicht zugänglichen Strychnin gegeben. Das Bild zeigt die eben besprochenen Umwandlungen und Zusammenhänge.

In allen bis jetzt untersuchten Alkaloiden aus Curare ist das Indolsystem eingebaut.

Auffällig ist es, dass das krampferregende Strychnin, das von afrikanischen und indischen Strychnaceen erzeugt wird, mit den paralytisch wirksamen, krampflösenden Curarealkaloiden aus südamerikanischen Strychnaceen chemisch so eng verknüpft ist. Das ist ein neues Beispiel von ganz ähnlich gebauten Substanzen mit ganz verschiedener, ja entgegengesetzter Wirkung.

Das jetzt aus Strychnin relativ leicht zugängliche Toxiferin ist mit 0,005 mg/kg Tiergewicht paralytisch wirksam, was bei einem Menschen von 70 kg etwa



$\frac{1}{3}$ mg entsprechen würde. Erste klinische Versuche diesen Stoff, wie etwa das schwächer wirksame Tubocurarin aus dem Tubocurare, als Narkosehilfsmittel einzusetzen, haben ermutigende Resultate ergeben.

Die Arbeiten KARRERS und seiner Mitarbeiter über Curarealkaloide haben ein neues Gebiet der Naturstoffchemie erschlossen, das auch in Zukunft interessante Ergebnisse zu bringen verspricht.

Wie wir sehen konnten, ist allen bis jetzt untersuchten Curare-Alkaloiden ein Baustein eigen, nämlich das Indol. Man spricht denn auch in der Klassifizierung innerhalb der wichtigen Gruppe von Naturstoffen, wie sie die Pflanzenalkaloide darstellen, von Indol-Alkaloiden, zu denen nicht nur die Curarealkaloide und das bereits erwähnte Strychnin und seine Verwandten, sondern auch Physostigmin, ferner die Calicanthus-, Harmala- und Rutecarpa-Alkaloiden und die in neuerer Zeit so wichtig gewordenen Alkaloiden der Rauwolfiaarten, das Reserpin und seine Verwandten, gehören.

Aber nicht nur die höheren Pflanzen produzieren Indolalkaloide; sie kommen auch in Pilzen vor und haben als solche zum Teil schon praktische Bedeutung erlangt, am ausgesprochensten die Alkaloiden des Mutterkornpilzes. Dieser Pilz, *Claviceps purpurea*, wuchert auf den Ähren von Gräsern, am ausgiebigsten des Roggens, und erzeugt dort in der Form des Dauermyceliums, in welcher Form der Pilz überwintert, braune Zapfen, die unter der Bezeichnung *Secale cornutum* seit Jahrhunderten in der Medizin gebraucht werden. Das Pulver der Droge oder daraus bereitete Extrakte fanden bis in neueste Zeit fast ausschliesslich zum Stillen der Blutungen in der Nachgeburtspériode Verwendung. Weil aber der Gehalt an wissenschaftlichem Stoff schon von Standort zu Standort der Droge stark schwankt und beim Lagern rasch abnimmt, so wirkte sich die Verwendung von Mutterkorn manchmal katastrophal aus, wenn nämlich dem Medikament der wirksame Stoff, über dessen chemische Natur man im Ungewissen war, fehlte. Ich stellte mir daher 1918, bei

Beginn meiner Arbeiten im Laboratorium von Sandoz Basel zunächst die Aufgabe, das wirksame Prinzip des Mutterkorns rein darzustellen, kennen zu lernen und durch dessen genaue Dosierung mit der Waage von der grossen Unsicherheit, die der rohen Droge anhaften kann, unabhängig zu werden.

Ein bald darauf in schön kristallisierte Form dargestelltes Präparat, das Ergotamin, entsprach den Erwartungen. In kleinster Dosierung von weniger als 1 mg bewirkte es die für die Stillung der Blutung notwendige Kontraktion der Gebärmutter nach der Geburt und wurde so in manchen Fällen zu einem lebensrettenden Faktor.

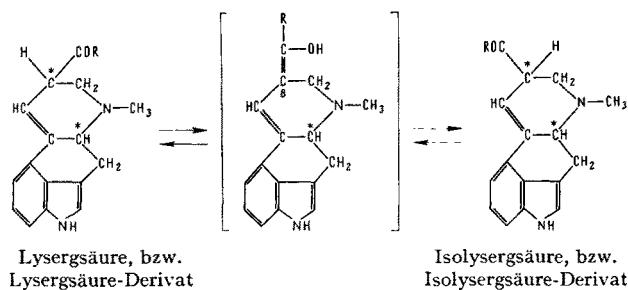
Mit dem reinen Wirkstoff konnte man auch pharmakologisch zuverlässig experimentieren. Der englische Pharmakologe Henry Dale hatte schon zu Beginn dieses Jahrhunderts an noch uneinheitlichen Mutterkornalkaloidpräparaten ihre antagonistische Wirkung gegenüber Adrenalin entdeckt; die Wirkung des Hormons konnte durch Mutterkornalkaloide aufgehoben bzw. umgekehrt werden. Diese Präparate zeigten also ausser ihrer kontrahierenden Wirkung auf die glatte Muskulatur der inneren Organe eine davon ganz verschiedene Wirkung auf das Nervensystem und das hormonale Geschehen, was zu umfangreichen Studien in vielen Laboratorien, im besonderen aber im Laboratorium von Prof. ROTHLIN bei Sandoz in Basel Anlass gab. Damit wurde der Weg geöffnet für die Anwendung des Ergotamins in der inneren Medizin und Neurologie, wo heute Ergotamin auf verschiedensten Indikationsgebieten Anwendung findet.

Es zeigte sich mit den Jahren, dass der Mutterkornpilz eine Reihe verwandter, ebenfalls hochwirksamer Alkaloiden produziert und dass alle in einer isomeren rechtsdrehenden, weniger wirksamen Form vorliegen können, während die stark wirksamen natürlichen Alkaloiden optisch linksdrehend sind. Bisher sind sechs solcher Alkaloidpaare natürlicher Herkunft isoliert worden, wie die folgende Tabelle zeigt:

Die natürlichen Mutterkornalkaloide und ihre rechtsdrehenden Isomeren

Bezeichnung	Zusammensetzung	$[\alpha]_D^{20}$ in CHCl_3	Entdecker
1. Ergotamingruppe			
Ergotamin	$\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}_5$	– 155° + 385°	A. STOLL (1918)
Ergotaminin		– 179° + 420°	SMITH und TIMMIS (1936)
Ergosin	$\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{N}_5$		
Ergosinin			
2. Ergotoxingruppe			
Ergocristin	$\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{N}_5$	– 183° + 366°	STOLL und BURCKHARDT (1937)
Ergocristinin		– 187° + 408°	STOLL und HOFMANN (1943)
Ergokryptin	$\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{N}_5$	– 188° + 409°	STOLL und HOFMANN (1943)
Ergokryptinin			
Ergocornin	$\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{N}_5$		
Ergocorninin			
3. Ergobasingruppe			
Ergobasin	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3$	– 44° + 414°	DUDLEY und MOIR KHARASCH und LEGAULT STOLL und BURCKHARDT THOMPSON (1935)
Ergobasinin			

Bei energischen Abbaureaktionen, die von JACOBS in New York zuerst durchgeführt wurden, zerfallen die 5 ersten Mutterkornalkaloidpaare in Aminosäuren. Sie sind also Polypeptide und unterscheiden sich darin von den übrigen bisher bekannten Alkaloiden wesentlich. Als für alle Mutterkornalkaloide charakteristische, völlig neuartige Aminosäure isolierte JACOBS die Lysergsäure und klärte deren Konstitution *grosso modo* auf, während die Ermittlung der Feinstruktur der Lysergsäure und des Mechanismus der eigenartigen Isomerisierung unserem Laboratorium vorbehalten blieb. Das folgende Bild zeigt die Konstitution der Lysergsäure und ihres Isomeren, der Isolysergsäure, die aus vier aneinandergelagerten Ringen besteht.



Das Indolsystem tritt in den Ringen A und B deutlich in Erscheinung. Das Bild illustriert auch den reversiblen Isomerisierungsvorgang, der beim Übergang der natürlichen rechtsdrehenden Alkalioide in ihre linksdrehenden isomeren Paarlinge vor sich geht. Er beruht auf einer Umstellung der Carboxylgruppe am Kohlenstoffatom 8.

Die Doppelbindung zwischen C 9 und C 10, die allen natürlichen Mutterkornalkaloiden eigen ist, ist leicht hydrierbar. Bei deren Absättigung mit zwei Wasserstoffatomen entstehen die Dihydroverbindungen, bei denen die Wirkung auf die glatte Muskulatur sehr stark abgeschwächt ist, während die dämpfende Wirkung auf das sympathische Nervensystem erhalten, ja sogar in reinerer Form erhalten geblieben ist, so dass die Dihydroalkaloide einzeln wie im Dihydro-ergotamin oder zu dreien kombiniert wie im «Hydergin» auf wichtigen Gebieten der Medizin Anwendung finden können.

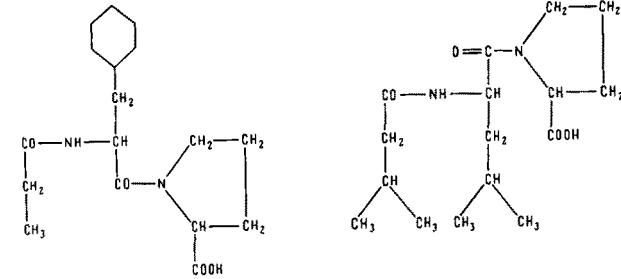
In den Alkaloiden sind mit der Lysergsäure basische Reste verknüpft; im Falle des einfacher gebauten Ergobasins ist dies Aminopropanol, bei den komplizierter gebauten Alkaloiden, zu denen das Ergotamin und Ergosin und die Alkalioide der Ergotoxingruppe gehören, ein aus 3 Aminosäuren bestehender Peptidrest. Über den Bau des Peptidteils und die Verknüpfung mit der Lysergsäure ist bis in die letzten Jahre viel gearbeitet worden, so dass man über die Bausteine des Peptidteils orientiert ist.

Wegen der hohen Empfindlichkeit der Lysergsäure, die unter chemischen Einflüssen leicht verdirbt, verwendet man zu Abbaureaktionen an Stelle der natür-

lichen Alkalioide besser deren hydrierte Formen. Die folgende Tabelle zeigt die Spaltprodukte bei milder Verseifung der hydrierten Peptidalkaloide mit Hydrazin.

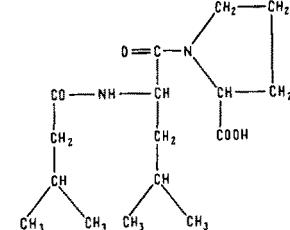
Spaltprodukte bei milder Verseifung der Peptidalkaloide mit Hydrazin

Aus Dihydroergotamin



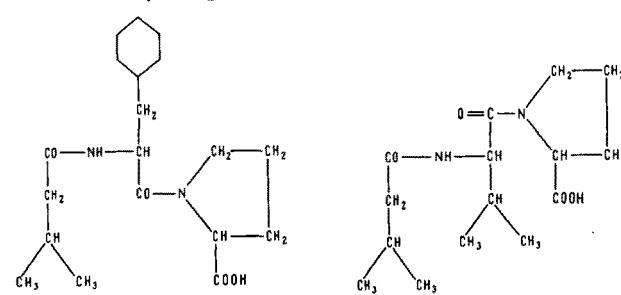
Propionyl-L-phenylalanyl-L-prolin

Aus Dihydroergokryptin



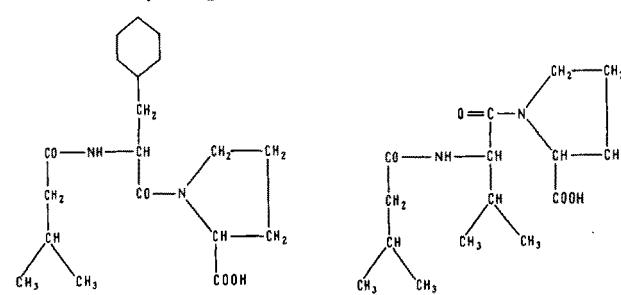
Isovaleryl-L-leucyl-L-prolin

Aus Dihydroergocristin



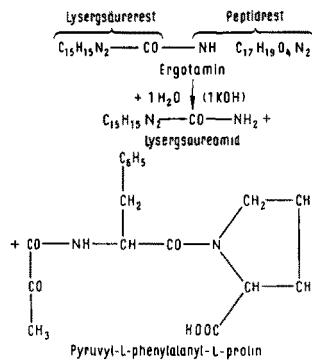
Isovaleryl-L-phenylalanyl-L-prolin

Aus Dihydroergocornin



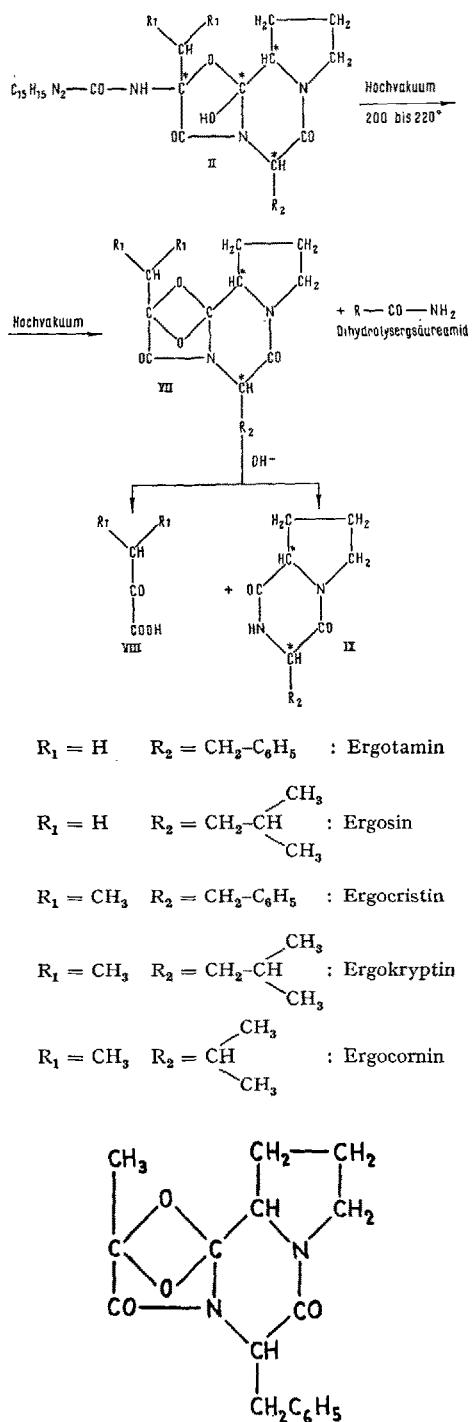
Isovaleryl-L-valyl-L-prolin

Die Gleichartigkeit des Peptidteils geht schon aus diesen Formelbildern hervor. Allen ist endständig eine Aminosäure, das Prolin, eigen. Ergotamin und Ergocristin enthalten als mittelständige Aminosäure Phenylalanin, an dessen Stelle im Ergokryptin L-Leucin und im Ergocornin L-Valin steht. In den Spaltprodukten des Dihydro-ergocristins, Dihydro-ergokryptins und Dihydroergocornins haften am Stickstoff der mittelständigen Aminosäuren amidartig gebunden Iso-valeriansäure, beim Spaltprodukt des Dihydro-ergotamins ist es Propionsäure. Diese Säurereste sind aber Reduktionsprodukte, denn bei sehr vorsichtiger Verseifung mit 1 Mol Alkali werden an deren Stelle die



Ketosäuren erhalten als Überbleibsel einer entsprechenden Oxy-aminosäure, deren Aminogruppe bei der Spaltung am Lysergäurerest hängen geblieben ist, wie das Bild oben zeigt.

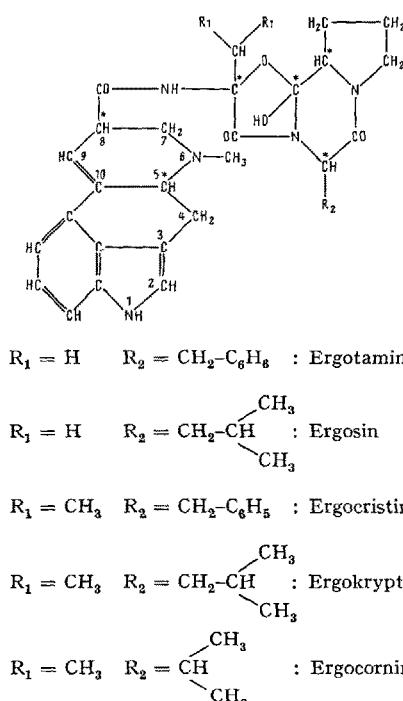
Bei der thermischen Spaltung von hydrierten Mutterkornalkaloiden im Hochvakuum bei 200° bis 220° entstehen ohne Verlust eines Atoms einerseits Dihydrolysergsäureamid und anderseits Produkte, die bei der Hydrolyse die Ketosäuren und die entsprechenden Diketopiperazine liefern, wie die folgende Formulierung darstellt.



Die von uns angenommene nebenstehende Formulierung der thermischen Spaltprodukte ist nicht streng bewiesen, obschon es gelang, identische Substanzen

totalsynthetisch aufzubauen. Ich muss es mir an dieser Stelle versagen, die Argumente anzuführen, welche für die etwas eigenartige Formulierung einer tetracyclischen Struktur sprechen, doch entspricht sie am besten allen von uns gemachten Beobachtungen und Erfahrungen.

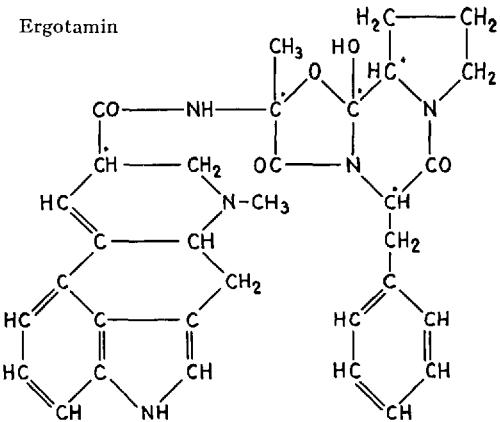
Auf Grund von Schlussfolgerungen, die wir aus den Untersuchungen der Spaltprodukte ziehen durften, haben wir für die Peptidalkaloide Formeln aufgestellt, die den heute vorliegenden experimentellen Befunden Rechnung tragen. Die 5 Peptidalkaloide und ihre Isomeren entsprechen dem folgenden Formelbild.



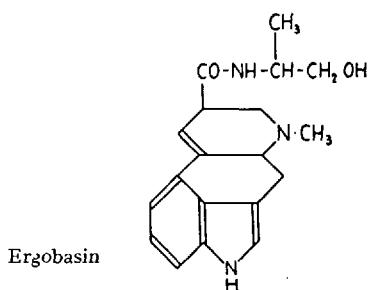
Sie unterscheiden sich nur an 2 Stellen in der Peripherie, nämlich dadurch, dass bei den Alkaloiden der Ergotamingruppe an Stelle der beiden R_1 Wasserstoff zu setzen ist, während bei den Alkaloiden der Ergotoxingruppe $R_1 = \text{Methyl}$ entspricht und ferner dadurch, dass der Kohlenwasserstoffanteil der Aminosäure, die von Alkaloid zu Alkaloid wechselt, verschieden ist. Das einheitliche Bauprinzip tritt dadurch sehr schön in Erscheinung. Es ist übrigens die Ursache, dass die Peptidalkaloide des Mutterkorns leicht als Mischungen isomorph miteinander kristallisieren, so dass Mischkristalle als einheitliche Individuen angesehen wurden. So haben lange Zeit Ergotoxinpräparate als einheitliche Substanzen gegolten, bis es uns gelang, sie in Form geeigneter Salze in ihre drei Komponenten, nämlich Ergocristin, Ergokryptin und Ergocornin aufzulösen.

Das folgende Bild zeigt die für Ergotamin ausgeschriebene Formel. Wie in diesen Formulierungen ersichtlich ist, haben wir die Aminosäuren im Peptidteil

nicht in der sonst üblichen Form einer Kette, sondern als Ringsystem angeordnet. Dieser Umstand und die Annahme einer α -Oxy-aminosäure als Bindeglied zwischen Lysergsäure und Peptidteil lassen die Schwierigkeiten erkennen, die bei einer Totalsynthese der Peptidalkaloide noch zu überwinden sind. Bis dahin müssen wir es dem Mutterkornpilz überlassen, mit bewundernswerter Geschicklichkeit zielgerichtete Aufbaureaktionen auszuführen, gegenüber denen wir vorläufig hilflos sind.



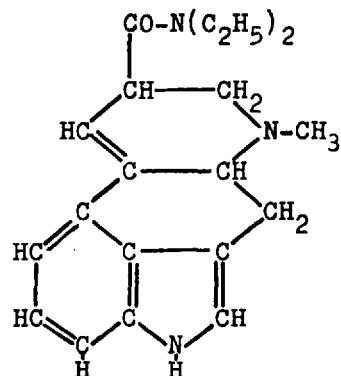
Viel einfacher gebaut aber ebenfalls mit der Lysergsäure als Hauptbestandteil sind die beiden Paarlinge Ergobasin und sein Isomeres, Ergobasinin. In ihm ist die Lysergsäure mit 2-Aminopropanol säureamidartig verknüpft, wie das nebenstehende Bild zeigt.



Die Totalsynthese des Ergobasins ist möglich, wird aber praktisch nicht ausgeübt. Es besitzt ausser einer starken und sehr rasch einsetzenden Wirkung auf die glatte Muskulatur im besonderen der Gebärmutter keine andern hervortretenden pharmakologischen Eigenschaften.

Durch Synthese lassen sich leicht Homologe und Analoge des Ergobasins herstellen, die mehr oder weniger stark kontrahierend auf die Gebärmutter wirken. Als etwas stärker und länger anhaltend wirksam erwies sich dabei das Methylhomologe, das an Stelle von 2-Aminopropanol 2-Aminobutanol enthält und als «Methergin» in der Geburtshilfe weitverbreitete Verwendung findet.

Bei der Herstellung weiterer analoger Verbindungen synthetisierte mein Mitarbeiter Dr. ALBERT HOFMANN unter anderem auch das Diäthylamid der Lysergsäure, dessen Zusammensetzung das Formelbild wiedergibt.



Lysergsäure-diäthylamid (LSD)

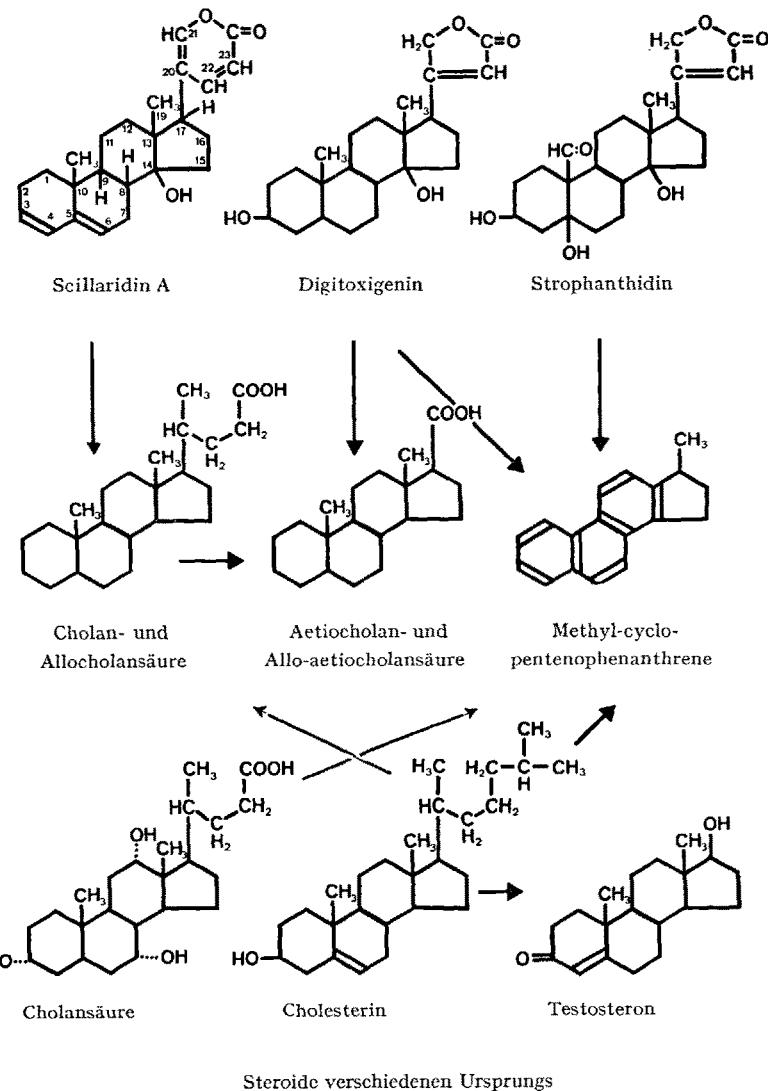
Dr. HOFMANN machte an sich selbst die Beobachtung, dass dieser Verbindung eine ausserordentlich starke Wirkung auf die Psyche zukommt, und zwar schon in kleinsten Mengen, mit denen er beim Arbeiten mit der Substanz unabsichtlich in Berührung kam. Psychische Alterationen mit Halluzinationen und Farbensehen treten schon bei Einnahme von $1/30$ mg auf, wie sie im Anfall von Schizophrenie auftreten können. WERNER A. STOLL hat in Zusammenarbeit mit der Psychiatrischen Klinik Burghölzli (Prof. Bleuler) Zürich, und mit dem Laboratorium von Prof. ROTHLIN bei Sandoz Basel das Präparat systematisch auf seine Wirkung untersucht und darüber ausführlich publiziert. Inzwischen sind unzählige Arbeiten mit Lysergsäure-diäthylamid, dem bei den Psychiatern wohlbekannten LSD, durchgeführt worden und haben dieses eigenartige Präparat weit herum bekannt gemacht. Eigenartig ist es deshalb auch, weil schon die nächsten Homologen wie Lysergsäure-dimethylamid oder Lysergsäuredipropylamid diese Wirkung auf die Psyche nicht mehr zeigen. Es ist das ein Beispiel dafür, wie bei völlig gleichartig gebauten Verbindungen eine Einzelheit an der Peripherie des Moleküls für eine ausgeprägte pharmakologische Wirkung verantwortlich sein kann.

Die Untersuchungen über Mutterkornalkaloide, die 1918 begonnen wurden, gehen weiter. Die Totalsynthese der Peptidalkaloide steht noch aus und die Untersuchungen – auch pharmakologische und klinische – über Derivate dieser Naturstoffe werden fortgesetzt und erbringen immer noch neue Befunde zur Kenntnis dieser Indolalkaloide.

Ich hörte einmal ADOLF VON HARNACK ein schönes Wort zitieren, mit dem er die Arbeit des Naturforschers treffend charakterisierte: «Ich habe stets den nächsten Schritt gewählt, ein fernes Ziel hat mich dabei beseelt».

Die Erscheinung, dass unter den Naturstoffen das selbe einheitliche Bauprinzip ganz verschiedenen Funktionen dient, ist häufig. Ein besonders instruktives

Beispiel finden wir in der grossen und weitverbreiteten Klasse der Steroide. Einige davon sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

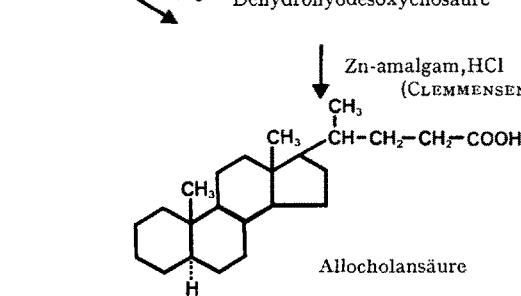
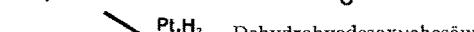
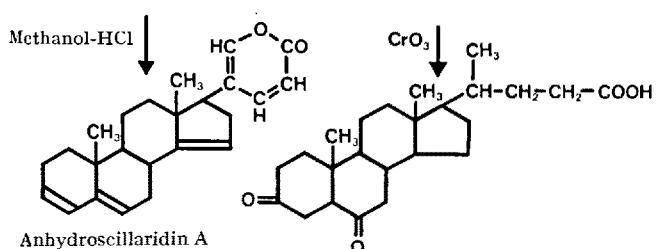
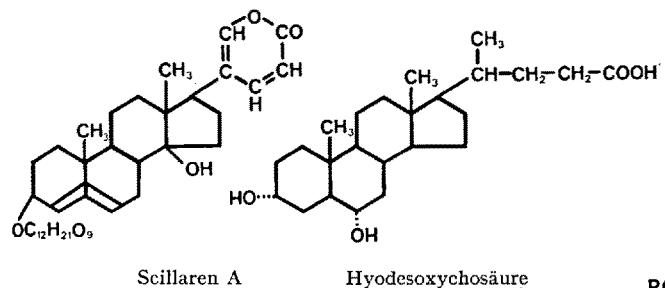


In der untersten Reihe sehen wir die Formelbilder einer Gallensäure, der Cholsäure, ferner des weitverbreiteten Cholesterins und eines Repräsentanten der Sexualhormone, des Testosterons. Auch die Hormone der Nebennierenrinde wie das Cortison würden hieher gehören. Die oberste Reihe zeigt die Formelbilder von sogenannten Aglykonen von Herzglykosiden, des Scillarens, des Digitoxins und des Strophanthins. In der mittleren Reihe stehen die Formeln von Umwandlungsprodukten, zu denen man durch Abbaureaktionen von Produkten verschiedener Herkunft gelangt ist und wodurch man die nahe Verwandtschaft von Stoffen ganz verschiedener Funktionen zeigen konnte. Allen ist ein Ringgerüst aus drei 6-Ringen, wie

es im Kohlenwasserstoff Phenanthren vorliegt, eigen, dem ein 5-gliedriger Ring angeschlossen ist. Zu dem Grundkörper, Methyl-cyclo-penteno-phenanthren, kann man von den meisten hier angeführten Naturstoffen durch energische Dehydrierung gelangen.

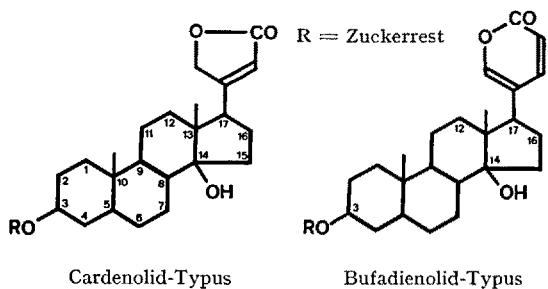
Uns interessierten vor allem die Aglykone der Herzglykoside und die Glykoside selber, da diese in der Behandlung der so häufig gewordenen Herzkrankheiten wichtig sind. Auch diese Aglycone besitzen das Cyclopenteno-phenanthren-Gerüst. Die Aufklärung ihrer Konstitution war erleichtert durch die grundlegenden, tiefsschürfenden Untersuchungen über Gallensäuren und über Sterine durch A. WINDAUS und durch H. WIELAND. Es gelang relativ leicht mit einfachen

und übersichtlichen Reaktionen Aglykone von Herzglykosiden in Derivate von Gallensäuren bekannter Konstitution überzuführen. Einer der direktesten und einfachsten Wege ist im folgenden Schema wiedergegeben:

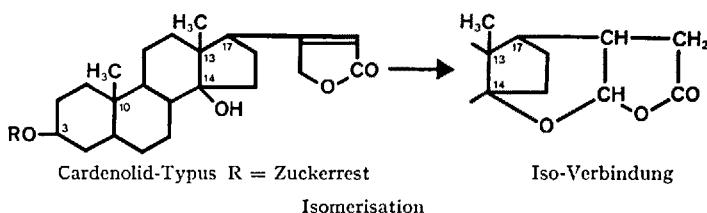


Kürzeste Umwandlung eines Aglykons in ein Gallensäurederivat

Als charakteristisches Merkmal tragen die Aglykone der Herzglykoside in Position 17 einen ungesättigten Laktonring. Er ist 5gliedrig und besitzt eine Doppelbindung bei der grossen Zahl von Herzglykosiden der Digitalis- und Strophanthusgruppe; 6gliedrig und mit zwei Doppelbindungen ist er bei den Glykosiden der Meerzwiebel, wo er zum erstenmal festgestellt wurde. Später wurde er auch bei den Krötengiften aufgefunden.



Der intakte Laktonring ist verantwortlich für die Herzwirkung. Schon die Absättigung der Doppelbindungen mit Wasserstoff setzt die Wirkung auf das Herz bedeutend herab. Die Aufspaltung zum Beispiel mit Alkali verwandelt diese Verbindungen in unwirksame Substanzen. In saurem Medium schliesst sich der Ring wieder, aber nicht in ursprünglicher Weise. Es entsteht zum Beispiel aus dem Lakton-Fünfring ein neues Ringsystem unter Einbezug der Hydroxylgruppe an C 14, wie das folgende Bild zeigt:



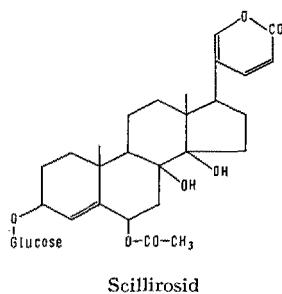
Obschon die Wirkung auf das Herz den Aglykonen innwohnt, so finden doch nur die leichter wasserlöslichen Zuckerverbindungen, eben die Glykoside, therapeutische Verwendung. Bei allen bis jetzt untersuchten Herzglykosiden – und es gibt deren viele Dutzende – ist der Zuckerrest mit dem Hydroxyl in Position 3 verbunden. Er kann aus 1–4 Zuckern bestehen. In die Therapie haben vor allem die zuckerreicheren Glykoside Eingang gefunden.

Unsere eigenen Untersuchungen über Herzglykoside, die bis in den Beginn der 20er Jahre zurückreichen, begannen mit Arbeiten über die herzwirksamen Stoffe der Meerzwiebel. Diese Pflanze, die an den Gestaden des Mittelmeeres wächst und schon von den alten Ägyptern als Heilpflanze gebraucht wurde, stellte gleich zwei Probleme, denn sie wurde von alters her nicht nur als Mittel gegen Herzkrankheiten und Wassersucht, sondern in Form der roten Varietät auch als Rattengift verwendet. Sowohl über die chemische Natur der ratiziden Substanz der roten Meerzwiebel wie des herzwirksamen Prinzips der weissen Meerzwiebel hatte man keine richtigen Vorstellungen und so betraten wir beim Beginn unserer Untersuchungen Neuland.

Bei der Verwendung von käuflicher getrockneter Droge erhielten wir wie alle anderen, die vor uns über die Meerzwiebelwirkstoffe arbeiteten, braune Harze, die wirksam waren, sich aber chemisch als hoffnungslose Gemische von Zersetzungprodukten erwiesen. Erst die Verwendung von frischen Meerzwiebeln, die wir aus Mittelmeerlandern bezogen, führte bald zu einer schön kristallisierten Substanz, die einen grossen Teil des Wirkstoffs der Ausgangsdroge repräsentierte. Wir nannten sie Scillaren A und die vorläufig noch amorphe Substanz der Mutterlauge Scillaren B. Es gelang viel später daraus, mit den neuen Trennungsmethoden, die inzwischen in Form der Chromatographie und der Verteilungsanalyse mit Adsorptions-

säulen entwickelt worden waren, ein halbes Dutzend weiterer Glykoside zu isolieren, zu kristallisieren und der chemischen Untersuchung zugänglich zu machen.

Es ergab sich ferner, dass auch das Rattengift der roten Meerzwiebel ein sehr wirksames Herzglykosid ist, doch beruht die spezifisch toxische Wirkung des Scilla-Rattengifts, des Scillirosids, nicht auf seiner Herz-wirkung – Nager sind gegen andere Scillaglykoside sehr wenig empfindlich – sondern auf Besonderheiten der Konstitution, die bei Nagern zentralnervöse Ver-giftungsercheinungen in Form tödlicher Krämpfe bedingen.



In allerneusten Untersuchungen von A. VON WARTBURG und J. RENZ konnte die Konstitution des Scillirosids aufgeklärt werden. Scillirosid stellt, wie die Formel zeigt, das Glucosid eines 3β -Hydroxy- 4α -steroids dar, das wie die anderen bekannten Scilla-glykoside eine tertiäre Hydroxylgruppe an C_{14} und den charakteristischen, doppelt ungesättigten Lakton-6-Ring an C_{17} aufweist. Zusätzlich weist es zwei neue Strukturelemente auf, nämlich eine Acetoxygruppe an C_8 und ein zweites tertiäres Hydroxyl an C_8 . Scillirosid ist somit das erste bisher bekannt gewordene natürliche Steroid mit einer Alkoholfunktion an C_8 . Es sind wohl diese Eigenarten im chemischen Bau, auf denen die spezifische, ratizide Wirkung des Scillirosids beruht.

Die Untersuchungen über die Wirkstoffe der Meerzwiebel haben uns noch in einer anderen Richtung einen neuen Weg gewiesen. Wir beobachteten nämlich, dass sich Meerzwiebelglykosidpräparate besonders leicht und schön kristallisiert ausschieden, wenn man die Meerzwiebelschnitzel längere Zeit mit Essigester, mit dem die Glykoside extrahiert wurden, in Berührung liess. Das ursprüngliche Scillaren A ergab bei der vollständigen Hydrolyse das Aglykon Scillarin, ein Mol Rhamnose und ein Mol Glucose. Den besonders schön kristallisierten Präparaten, die wir bei langsamer Extraktion mit Essigester erhielten, fehlte nun die Glucose und es zeigte sich, dass beim Kontakt der Essigesterlösung mit der Meerzwiebelsubstanz ein Enzym, die Scillarenase, ein Molekül Glucose aus dem ursprünglichen, dem genuinen Glykosid abgespalten hatte.

Diese Feststellung einer enzymatischen Spaltung, die wir bei den Meerzwiebelglykosiden gemacht haben, war der Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen

der genuinen Glykoside der Digitalisgruppe. Es sollte ja leicht sein, zum Beispiel durch Erhitzen oder durch Zusatz einer Eiweiss-koagulierenden Substanz die Wirkung der glykosidspaltenden Enzyme zu verhindern und so zu Herzglykosiden in ihrer ursprünglichen Form zu gelangen.

Die bei Beginn dieser Untersuchungen bereits bekannten und zum Teil auch therapeutisch verwendeten Reinpräparate Digitoxin und Gitoxin aus *Digitalis purpurea* und Digoxin aus *Digitalis lanata* weisen einen sehr ähnlichen Bau auf, wie das folgende Bild zeigt:

Hydrolyse von Digitalis-Glykosiden

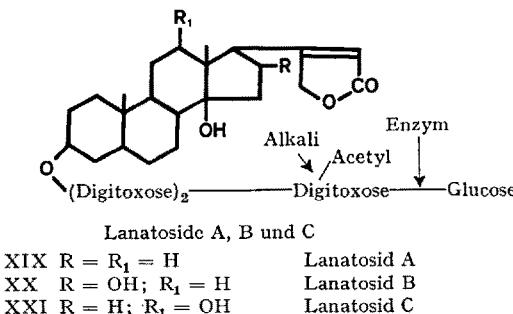
$C_{41}H_{64}O_{13} + 3 H_2O$	$= C_{23}H_{34}O_4 + 3 C_6H_{12}O_4$
Digitoxin	Digitoxigenin Digitoxose
$C_{41}H_{64}O_{14} + 3 H_2O$	$= C_{23}H_{34}O_5 + 3 C_6H_{12}O_4$
Gitoxin	Gitoxigenin Digitoxose
$C_{41}H_{64}O_{14} + 3 H_2O$	$= C_{23}H_{34}O_5 + 3 C_6H_{12}O_4$
Digoxin	Digoxigenin Digitoxose

Sie unterscheiden sich nur im Sauerstoffgehalt des Aglykonanteils, während bei allen die Zuckerkette aus drei Molekülen Digitoxose besteht. Die Digitoxose, die wir sehr häufig als Bestandteil von Herzglykosiden antreffen, besitzt eine eigenartige Konstitution. Sie ist eine 2-Desoxy-methyl-pentose.

Bis zum Beginn der 30er Jahre war die *Digitalis purpurea* die einzige Digitalisart, die als Heildroge verwendet wurde. Auch wir haben uns zuerst dieser Droge zugewandt und gefunden, dass es nicht möglich ist, daraus kristallisierte Glykoside zu gewinnen, wenn wir bei der Extraktion glykosidspaltende Fermentsysteme an ihrer Wirkung verhinderten. Mit komplizierten Reinigungs- und Entmischungsverfahren durch Verteilung der Glykoside zwischen einer wässrigen Schicht und einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel gelangten wir zu zwei ziemlich einheitlichen, wenn auch noch amorphen Präparaten, die wir mit Purpureaglykosid A und B bezeichneten. Mit dem Blattferment, der Digipurpidase, gelang es leicht, daraus ein Mol Glucose abzuspalten und zur nächstniedrigeren Zuckерstufe zu gelangen. Aus Purpureaglykosid A entstand Digitoxin und aus Purpureaglykosid B Gitoxin. Damit war der Unterschied zwischen den genuinen Glykosiden der *Digitalis purpurea* und den ältbekannten Glykosiden Digitoxin und Gitoxin, die sich als Kunstdroge erwiesen, festgestellt.

Als leichter und interessanter zu bearbeiten erwies sich die *Digitalis lanata*, eine in Osteuropa heimische und bei uns leicht kultivierbare Digitalisart, die als besonders glykosidreich erfunden wurde. Bei der Extraktion unter Ausschaltung der Enzymwirkung und der üblichen Aufarbeitung erhielten wir ein besonders schön kristallisierendes Glykosidpräparat, das wir Diganid nannten und das einen grossen Teil der Wirksamkeit der *Digitalis lanata*-Blätter repräsentierte. Das

Präparat schien völlig einheitlich, auch bei wiederholtem Umkristallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln. Bei der sauren Hydrolyse lieferte es indessen neben den Spaltstücken der Zuckerkette drei verschiedene Aglykone, die sich relativ leicht voneinander trennen liessen, nämlich Digitoxigenin, Gitoxigenin und Digoxigenin. Es musste sich also beim Digilanid um eine isomorphe Kristallisation von drei verschiedenen Glykosiden handeln. Der Kristallismorphismus ist bedingt durch die genau gleich gebaute Zuckerkette, die sich aus drei Molekülen Digitoxose und einem Mol Glucose zusammensetzt und als weiteres Spaltstück ein Mol Essigsäure aufweist. In langwierigen Trennungsoperationen auf Grund der verschiedenen Verteilung der Glykoside zwischen einer wässrigen Phase und einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel gelang es, Digilanidpräparate in drei einheitliche Glykoside, die Lanatoside A, B und C, zu zerlegen. Die nahe Verwandtschaft der drei Glykoside geht aus dem folgenden Bild hervor:

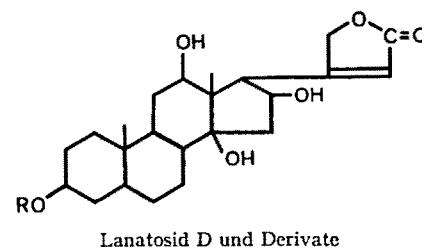


Die glucose- und acetyltragende Zuckerkette ist bei allen dreien identisch. Sie unterscheiden sich nur im Aglykonanteil durch die Anzahl und die Stellung von Hydroxylgruppen. Durch ein spezifisches Enzym, die Digilanidase, lässt sich die endständige Glucose abspalten, und es entstehen die Acetylverbindungen von Digitoxin, Gitoxin und Digoxin, die in zwei ineinander überführbaren isomeren Formen α und β existieren. Die Abspaltung der Acetylgruppe durch milde alkalische Verseifung führt zu den altbekannten Digitoxin, Gitoxin und Digoxin. Bei umgekehrter Reihenfolge dieser Abbaureaktionen, nämlich bei der Abspaltung der Acetylgruppe der Digilanide entstehen die Desacetyl-lanatoside A, B und C, wobei sich A und B mit den Purpureaglykosiden A und B als identisch erwiesen. Mit den so hergestellten besonders reinen Purpureaglykosiden gelang die Kristallisation der genuinen Purpureaglykoside, womit jahrelange Bemühungen ihren Abschluss fanden.

Bei der papierchromatographischen Analyse, die in den letzten Jahren zu höchster Vollkommenheit entwickelt wurde, zeigte sich, dass unsere durch Verteilungsanalyse zwischen nicht mischbaren Lösungsmitteln hergestellten Lanatoside oftmals hartnäckig von Substanzen mit ähnlichen Eigenschaften begleitet

waren. So gelang es Dr. RENZ *et al.* im Forschungslaboratorium der Sandoz, in kleinen Mengen zwei weitere Glykoside als Begleitsubstanzen der Lanatoside nachzuweisen und schliesslich auch in für die Untersuchung ausreichenden Mengen darzustellen. Dem Lanatosid C haftet hartnäckig ein ähnlich gebautes und mit ihm isomorph kristallisierendes Präparat an, das mit Lanatosid D bezeichnet wurde.

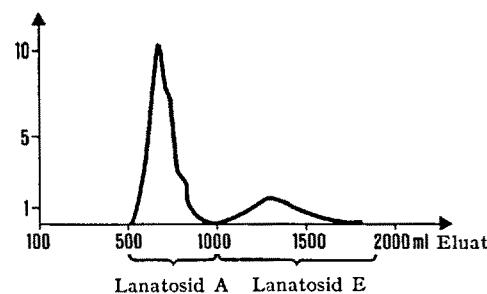
MURPHY hatte aus Lanatablättern in kleinen Mengen ein bisher unbekanntes Glykosid, das Diginatin, isoliert, dem ein sauerstoffreicheres Aglykon, das Diginatigenin, zugrunde liegt und das vier Hydroxylgruppen aufweist. Das folgende Bild gibt die Formel des Diginatigenins.



Diginatigenin R = H; Diginatin R = 3 Digitoxose; Acetyl-diginatin R = 2 Digitoxose + Acetyl-digitoxose; Desacetyl-lanatosid D R = 2 Digitoxose + Digilanidobiosc; Lanatosid D R = 2 Digitoxose + Acetyl-digitoxose + Glucose

Der Zuckerrest des Diginatins von MURPHY besteht wie beim Digitoxin, Gitoxin und Digoxin aus drei Molekülen Digitoxose. Es konnte nun gezeigt werden, dass auch Diginatin ein Kunstprodukt ist, das sich vom Lanatosid D durch enzymatische Abspaltung eines Moleküls Glucose und Verseifung der Acetylgruppe entstanden ist.

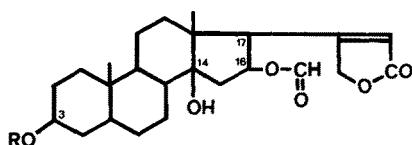
Ganz analoge Verhältnisse ergaben sich bei der Isolierung und beim Studium eines Glykosids, das in kleinsten Mengen und isomorph damit kristallisierend das Lanatosid A hartnäckig begleitet. Es konnte anfänglich nur durch Papierchromatographie in kleinsten Mengen hergestellt werden, doch liessen sich damit orientierende Versuche anstellen, die zu einer rationalen Abtrennung von Lanatosid A führten. Es erwies sich dafür eine Säule von Silicagel, das mit Formamidlösung getränkt war, für die Absorption und ein Gemisch von Chloroform und *n*-Butanol zur Elution als



Chromatographische Trennung der Lanatoside A und E

geeignet. Das folgende Bild zeigt sehr schön die saubere Trennung von Lanatosid A und des neuen Glykosids, das J. RENZ *et al.* mit Lanatosid E bezeichnet haben.

Lanatosid E besitzt ein Kohlenstoff- und ein Sauerstoffatom mehr als die Lanatoside B und C. Die Erklärung dafür liegt in dem Umstand, dass die Hydroxylgruppe an C 16 einen Formylrest trägt, wie das folgende Bild zeigt.



Gitaloxigenin, R = H

Lanatosid E, R = 2 Digitoxose + 1 Acetyldigitoxose + Glucose

Die Zuckerkette im Lanatosid E besteht wie bei allen anderen Lanatosiden aus zwei Molekülen Digitoxose, einem Mol Acetyldigitoxose und einem Mol Glucose. Es ist diese bei allen Lanatosiden einheitlich gebaute Zuckerkette und im besonderen der bei allen vorhandene Acetylrest, welcher die isomorphe Kristallisation der Lanatoside bedingt und die Trennung derselben in einheitliche Substanzen so erschwert, dass es nur mit den modernsten Trennungsmethoden gelingt, einheitliche Präparate zu gewinnen.

Es soll mit diesen Ausführungen nicht der Eindruck erweckt werden, als wären mit den 5 genuinen Lanataglykosiden und ihren Abbaustufen alle bis jetzt bekannten Digitalisglykoside genannt. Im Gegenteil, es

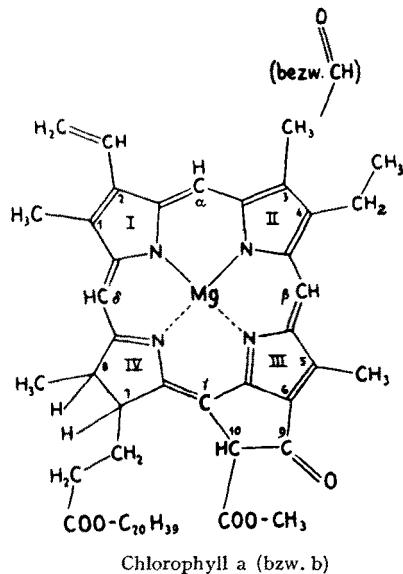
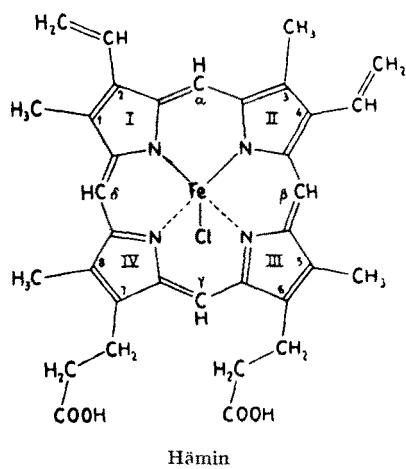
sind allein in den letzten drei Jahren in über 100 Arbeiten 20 weitere Digitalisglykoside isoliert und beschrieben worden, die sich hauptsächlich im Bau der Zuckerkette unterscheiden, doch kommen nur die fünf erwähnten Aglykone darin vor, die in Zahl und Stellung der Hydroxylgruppen verschieden sind. Da die 16-Formylverbindung, das Gitaloxigenin, sich vom Gitoxigenin ableitet, so verbleiben eigentlich nur vier Aglykone, von denen sich sämtliche bis jetzt aufgefundenen Digitalisglykoside – und es sind deren Dutzende – ableiten, nämlich:

- 3,14- Hydroxy – beim Digitoxigenin
- 3,14,16- Hydroxy – beim Gitoxigenin
- 3,14,12- Hydroxy – beim Digoxigenin
- 3,14,12,16-Hydroxy – beim Diginatigenin

Die Variation besteht eigentlich nur in Bezug auf Hydroxyle an C 12 und C 16. So lässt sich die grosse Variabilität unter den bis jetzt aufgefundenen Digitalisglykosiden auf wenige Grundformen zurückführen.

Die Wirkung auf das Herz ist bei allen Digitalisglykosiden gleichgerichtet, doch bestehen Unterschiede in der Resorption, in der Latenzzeit und in der Dauer der Wirkung, die einerseits auf Unterschiede in der Zahl und Stellung der Hydroxylgruppen und andererseits auf dem Bau der Zuckerkette beruhen. Sie ermöglichen dem Arzt die geeignete Wahl des Medikamentes.

Als ein besonders schönes Beispiel von gleichartig gebauten Naturstoffen mit ganz verschiedenen Funktionen möchte ich den Blutfarbstoff, das Häm, neben das Chlorophyll, den grünen Farbstoff der Pflanzen, stellen.



Auch dem Nichtchemiker fällt die weitgehende Ähnlichkeit im Bau dieser beiden Moleküle auf. Abgesehen von gewissen Unterschieden in der Peripherie der Moleküle besteht der grösste Unterschied darin, dass

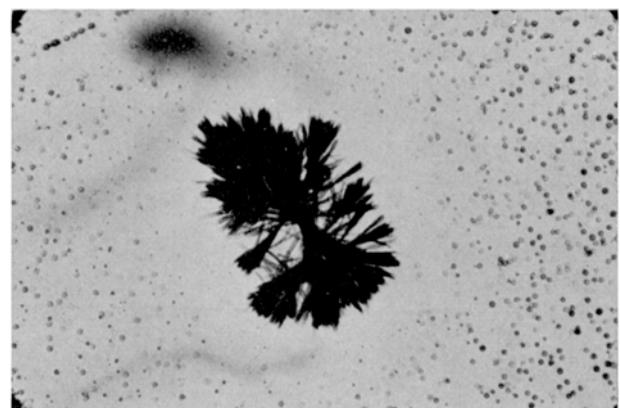
im Zentrum des Hämins Eisen komplex gebunden ist, während das Chlorophyll das Magnesium in komplexer Bindung enthält. Auf diesen Unterschieden besteht die fundamentale Verschiedenheit in der Funktion der

beiden Farbstoffe. Der Blutfarbstoff dient als Bestandteil des Hämoglobins dem Sauerstofftransport von der Lunge zu den Geweben, als Bestandteil von Fermenten zur Katalyse von Oxydationsvorgängen. Das Chlorophyll vermittelt ebenfalls an Eiweiss gebunden im grünen Blatt die Transformation des absorbierten Lichts in chemische Energie, die zur Umwandlung der vom Blatt aus der Atmosphäre aufgefangenen Kohlensäure in höhere Reduktionsstufen, wie sie in den Kohlehydraten vorliegen, dient. Ein Vorgang, auf dem letzten Endes – von kleinen Ausnahmen abgesehen – die Existenz aller Lebewesen auf unserem Planeten beruht.

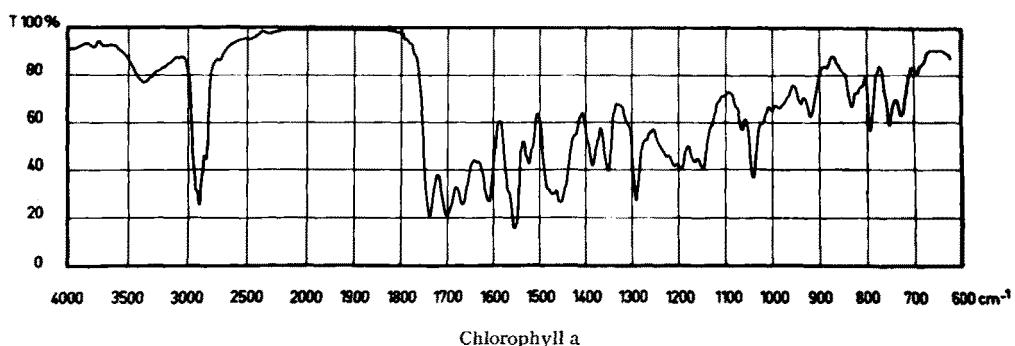
Es werden in wenigen Monaten 50 Jahre her sein, seitdem ich das Glück hatte, hier in Zürich in das WILLSTÄTTERSche Privatlaboratorium einzutreten und dort über die enzymatische Umwandlung des natürlichen Chlorophylls in die kristallisierten Formen zu arbeiten. Das natürliche Chlorophyll wurde erst einige Jahre später in reiner Form dargestellt und in seine Komponenten *a* und *b* zerlegt, doch scheiterten seither alle Versuche, die reinen Chlorophyllkomponenten zu kristallisieren. Erst in allerletzter Zeit ist es in Zusammenarbeit mit Dr. E. WIEDEMANN gelungen, durch sorgfältig ausgewähltes Blattmaterial, rasches Arbeiten in der Kälte und unter Benützung der neuesten Erfahrungen in der Chromatographie die Chlorophyllkomponenten *a* und *b* so rein zu gewinnen, dass sie in kleinen Ansätzen kristallisieren und damit vollkommen rein erhalten werden konnten. Nebenstehend sind die Kristalle von Chlorophyll *a* und Chlorophyll *b* abgebildet.



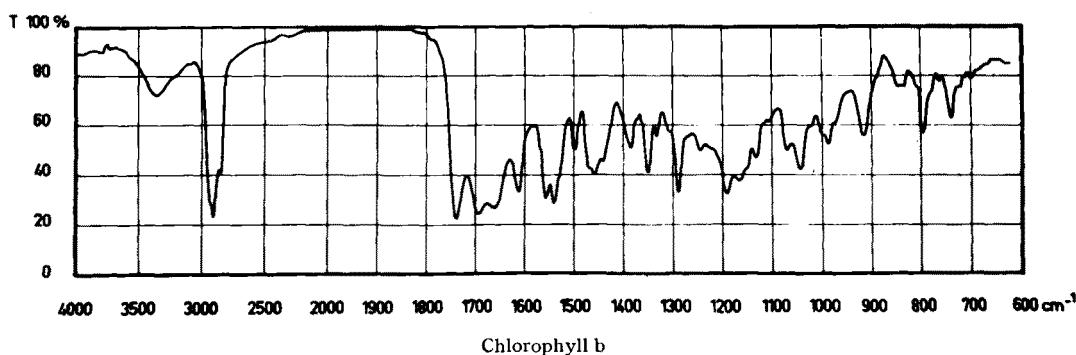
Chlorophyll a



Chlorophyll b



Chlorophyll a



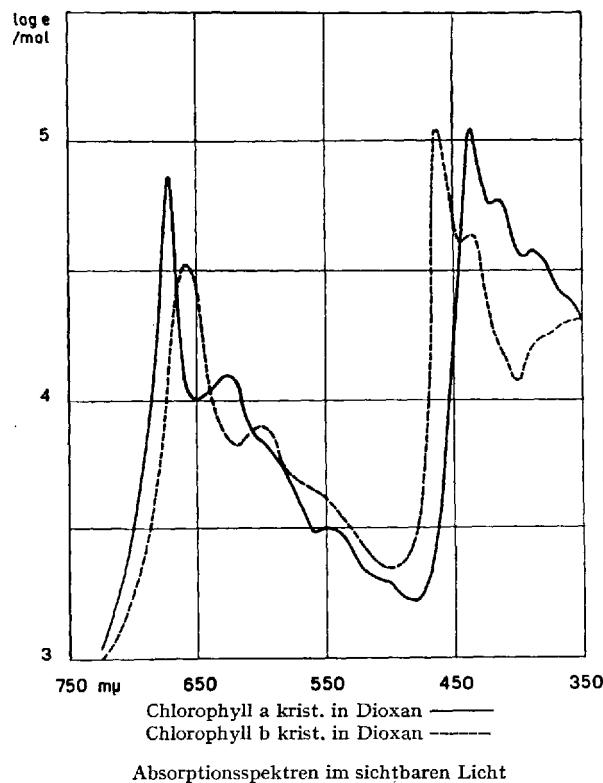
Chlorophyll b

Es war möglich, damit die schönen Spektren der beiden Chlorophylle *a* und *b* im sichtbaren Teil des Lichts und auch im Infrarot zu messen, aufzuzeichnen und miteinander zu vergleichen.

Die Beobachtung der Absorptionsspektren diente schon immer zur Kontrolle der Intaktheit oder von Veränderungen von Chlorophyll und seinen Derivaten, am einfachsten mit einer Lösung im Reagenzglas mit dem Taschen-Gitterspektroskop. Genauere Messungen konnten ausgeführt werden mit einem Gitterspektroskop, mit dem man die Intensität der Absorptionsbanden bei verschiedenen Konzentrationen der Lösungen gemessen und graphisch aufgezeichnet hat.

Heute arbeitet man mit vollautomatischen, kostspieligen aber äußerst leistungsfähigen Apparaten, mit denen man vor allem auch die aufschlussreichen Spektren im Infrarot aufzeichnen kann.

Die Bilder auf S. 99 zeigen die graphische Darstellung von Infrarotspektren von Chlorophyll *a* und Chlorophyll *b*, die kürzlich zum erstenmal von reinen Chlorophyllkomponenten aufgenommen wurden.



Der Unterschied in der Konstitution der beiden besteht darin, dass an Stelle einer Methylgruppe in Position 3 bei Chlorophyll *a* beim Chlorophyll *b* eine Aldehydgruppe steht.

Die graphische Darstellung der Absorptionsverhältnisse im nebenstehenden Bild zeigt sehr schön wie die Absorptionsbanden im sichtbaren Licht von Chlorophyll *b* in die Lücken zwischen den Absorptionsbanden von Chlorophyll *a* fallen, was eine vollständigere Absorption und daher bessere Ausnutzung des Lichts zur Folge hat.

Durch die Kristallisation und damit die Herstellung der absolut reinen Chlorophyllkomponenten, die auch allen anderen Kriterien, die von Reinpräparaten verlangt werden müssen, entsprechen, hat ein jahrzehntelanges Bestreben seine Erfüllung gefunden.

Über die äußerst wichtige Frage, welche Rolle das Chlorophyll bei der Assimilation der Kohlensäure, der Photosynthese, spielt, wird immer noch gearbeitet, und es bestehen darüber wechselnde Theorien, doch scheint nach den neuesten Arbeiten von O. WARBURG sich zu bestätigen, dass sich das Chlorophyll auch chemisch an der Photosynthese beteiligt, wie WILLSTÄTTER und der Autor in ihrem Buch *Über die Assimilation der Kohlensäure* schon 1918 angenommen hatten. Die Photosynthese ausserhalb der lebenden Zelle ist noch nicht geglückt. Es spielen wohl dabei außer dem Chlorophyll und seiner Eiweißverbindung, dem Chloroplastin, noch unbekannte Faktoren eine entscheidende Rolle. Bei diesem Stand der Forschung denkt man an das Goethe-Wort: «Das höchste Glück des denkenden Menschen ist es, das Erforschliche erforscht zu haben und das Unerforschliche ruhig zu verehren.»

Summary

This lecture was held in Zürich to commemorate the 70th birthday of Prof. PAUL KARRER; it briefly outlines his life-work as a scientist and then reviews, in greater detail, some of his important work in various fields: vegetable dyestuffs (carotenoids), vitamins (particularly vitamins A, E and K) and curare alkaloids.

As is the purpose of this lecture, a review is also given of the author's own work: ergot alkaloids and their derivatives; cardiac glycosides of squill, digitalis etc.; and finally, the most recent results of research on chlorophyll — the crystallization of natural chlorophyll *a* and *b* after many years of endeavour.