

279. Arbeit und Leben von Arthur Stoll

von Leopold Ruzicka

(15. VIII. 71)

Arthur Stoll ist am 13. Januar 1971, sechs Tage nach Vollendung seines 84. Lebensjahres, sanft entschlafen. Mit ihm ist ein Mann von uns geschieden, dem das Schicksal eine ganz einzigartige Stellung in der Basler chemischen Industrie beschieden hatte. Die Bedeutung *Stoll's* liegt keineswegs nur in der vorbildlichen Erfüllung seiner beruflichen Aufgaben als Chemiker. Er hat daneben auf den verschiedensten Gebieten des schweizerischen und internationalen wissenschaftlichen und allgemein kulturellen Lebens erstaunliche Leistungen vollbracht.

Geboren wurde er am 8. Januar 1887 in der Aargauer Ortschaft Schinznach-Dorf, wo er die Volks- und Bezirksschule besuchte; in letzterer war sein Vater Lehrer und Rektor. Nach Absolvierung der technischen Abteilung der Aarauer Kantonsschule, die etwa 10 Jahre vorher auch *Albert Einstein* beherbergte, trat er im Herbst 1906 in das Eidgenössische Polytechnikum in Zürich ein, das wenige Jahre darauf, nach deutschem Muster, in Eidgenössische Technische Hochschule umgetauft wurde. Er wählte dort die Naturwissenschaftliche Abteilung, da er besonderes Interesse für Botanik und Geologie hatte. Zum Studium dieser Fächer gehörte auch der Besuch der Vorlesungen in anorganischer und organischer Chemie, die seit 1905 von *Richard Willstätter* gehalten wurden. *Willstätter* war vorher ausserordentlicher Professor am chemischen Institut der Münchner Universität, das unter der Direktion des eigenmächtigen¹⁾ und berühmten Professors *Adolf von Baeyer* stand. Der Eindruck *Willstätter's* auf den jungen *Stoll* war so stark, dass er sich zum Studium der Chemie entschied; er konnte aber als Nebenfächer Botanik und Geologie wählen. *Willstätter* schreibt in seinen Memoiren²⁾ (S. 162), er habe *Stoll* bei der Elementaranalyse kennengelernt, wobei er sein Vertrauen und seine Zuneigung gewonnen hatte. Bald hatte er *Stoll* in sein Privatlaboratorium aufgenommen zur Ausführung der Diplom- und Doktorarbeit, deren Titel lautete «Über Chlorophyllase und Chlorophyllide». 1911 wurde *Stoll* zum Dr. sc. nat. promoviert.

Chlorophyll. *Willstätter* hatte von 1906 ab seine bekannten Pionierarbeiten über damals noch fast unberührte Gebiete der Pflanzenfarbstoffe begonnen: den grünen Blattfarbstoff Chlorophyll, die gelben und orangeroten Carotinoide, die blauen und roten Blüten- und Beerenfarbstoffe Anthocyane. Begonnen wurden die Arbeiten auf den drei Teilgebieten in der angegebenen Reihenfolge. *Stoll* blieb bis ans Ende der *Willstätter's*chen Chlorophyllperiode (1917) sein wichtigster Mitarbeiter auf diesem Teilgebiet. Es war dies eine sehr fruchtbare und ideale Zusammenarbeit, die beide

¹⁾ Z. B. solange er an der Macht war, durfte keine Professur für physikalische Chemie in Bayern etabliert werden.

²⁾ *Richard Willstätter*, Aus meinem Leben; herausgegeben und mit einem Nachwort versehen von *Arthur Stoll*. Verlag Chemie, GmbH, Weinheim, Bergstrasse, 1949.

fürs Leben in einem freundschaftlichen Verhältnis verband. Die Methoden, die zum erstenmal ein rationelles Eindringen in die Chlorophyllchemie erlaubten, hören sich sehr einfach an. Die Isolierung des Gemisches der beiden Chlorophyllkomponenten a und b sowie die Trennung der letzteren voneinander, beruhen auf der geschickten Anwendung von Lösungsmittelgemischen, wie niedrige Alkohole oder Aceton (rein oder verdünnt mit etwas Wasser) einerseits und Petroläther andererseits. Das Arbeiten mit so gewonnenen reinen Substanzen erlaubte wichtige Einblicke in den Molekelbau. Es gelang die Feststellung der komplexen chemischen Bindung von Magnesium in den beiden Chlorophyllkomponenten, die sich nur durch Ersatz zweier Wasserstoffatome des Chlorophylls a ($C_{55}H_{72}N_4O_5Mg$) durch einen Carbonylsauerstoff beim Chlorophyll b ($C_{55}H_{70}N_4O_6Mg$) unterscheiden. Es wurde schon damals angenommen, was erst später von *Hans Fischer* exakt bewiesen wurde, dass den beiden Chlorophyllen das gleiche Porphinsystem als Ringgerüst zukommt wie dem roten Blutfarbstoff Hämin. Wie man schon wusste, enthält Hämin Eisen in komplexer Bindung. Das Eisen kann aus Hämin erst durch relativ energische Behandlung mit starken Säuren entfernt werden, während das Magnesium aus dem Chlorophyll schon durch milde Behandlung mit schwachen Säuren herausgespalten wird. Die Bindung des Magnesiums ist andererseits gegen Alkalien sehr beständig. Die Behandlung mit Alkalien entfernt dagegen bei den Chlorophyllen durch Verseifung den an einer Carboxylgruppe esterartig gebundenen Diterpenalkohol Phytol. Wenn das in den grünen Blättern vorkommende Enzym Chlorophyllase (s. oben Titel der *Stoll'schen* Dissertation) Gelegenheit bekommt, in methyllkoholischer Lösung auf Chlorophyll einzuwirken, so entsteht unter Verdrängung des Phytols durch Umesterung das gut kristallisierende Methylchlorophyllid. Ich erinnere mich noch lebhaft der ungeheuren Überraschung, ja einer Art wissenschaftlicher Sensation, die diese frühen Resultate der Chlorophyllforschung damals zur Folge hatten.

Im Verlaufe dieser Arbeiten übersiedelte *Willstätter* im September 1912 an die neugegründete Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft (heute Max-Planck-Gesellschaft) in Berlin, wo er die Leitung des organisch-chemischen Laboratoriums übernahm. Er nahm fast alle seine vorgerückten Mitarbeiter mit; es war selbstverständlich, dass auch sein Meisterschüler *Stoll* dabei war.

Damals kreuzten sich unsere Wege. Mein Doktorvater *Staudinger* vertauschte zu gleicher Zeit die älteste deutschsprachige, 1825 gegründete, Technische Hochschule in Karlsruhe, wo ich 1910 zum Dr. Ing. promoviert wurde, mit der 30 Jahre jüngeren Zürcher ETH, dabei aber auch sein Karlsruher Extraordinariat gegen das durch den Wegzug *Willstätter's* verwaiste Ordinariat, und nahm mich als seinen Privatassistenten mit. *Willstätter & Stoll* hatten schon einige Zeit vor unserer Ankunft das Zürcher Labor verlassen, das wir in einem wirklich verwaisten Zustand antrafen, da nur ein einziger zurückgelassener Doktorand das ganze akademische Inventar vorstellte³⁾. Es ist wohl erwähnenswert, dass kurze Zeit vorher der *Werner*-Schüler *Paul Karrer* das Zürcher Universitätslaboratorium nach seiner Promotion verliess, um bei *Paul Ehrlich* in Frankfurt a. M. bis 1917 zu arbeiten. Im gleichen Jahr kamen beide, *Stoll & Karrer*, in die Schweiz zurück. Im laufenden Jahre 1971 sind beide von uns geschieden.

³⁾ Namens *E. Ulbrich*. Nach einem Jahr fand ich zufällig doch noch ein Mikroröhrchen mit Chlorophyll.

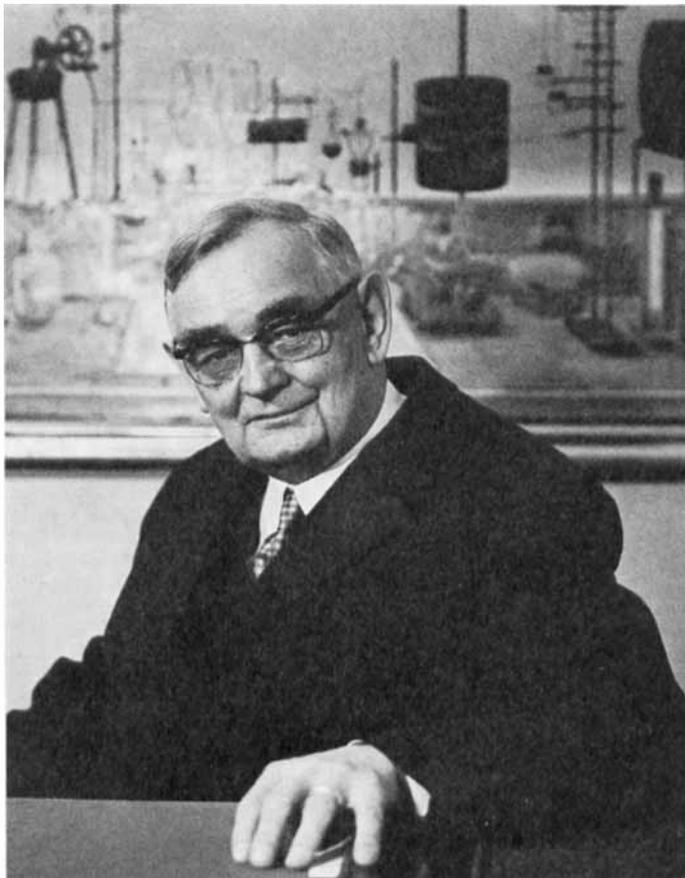


Photo Peter Heman, Basel

Arthur Goll

Die hohe Wertschätzung *Stoll's* durch seinen Chef fand 1913 beredten Ausdruck, als die erste zusammenfassende Darstellung der vorliegenden, auch von anderen Mitarbeitern als *Stoll* stammenden, oben nur oberflächlich aufgezählten Resultate in Buchform⁴⁾ «Untersuchungen über Chlorophyll» erschien; als Autoren waren *Willstätter & Stoll* genannt. Diese Arbeiten sowie die vorliegenden Ergebnisse bei den anderen oben genannten Pflanzenfarbstoffen, bildeten die Grundlage für den 1915 *Willstätter* verliehenen *Nobel-Preis* «für seine Pionierarbeiten über Pflanzenfarbstoffe, besonders Chlorophyll».

Willstätter brach die genauere Konstitutionsaufklärung des Chlorophylls bald ab; sie wurde später in sehr umfangreichen und mühsamen Arbeiten von *Hans Fischer* zu Ende geführt.

Gemeinsam mit *Stoll* wandte sich *Willstätter* einem, wie sich bald herausstellte, noch schwierigeren Kapitel der Chlorophyllchemie zu, der Ergündung der Funktion des Chlorophylls bei der Assimilation der Kohlensäure der Luft zu Zucker. Das Grundproblem der Funktion des Chlorophylls verlangt Antwort auf die Frage, wie durch Vermittlung des Chlorophylls die Energie des Sonnenlichts in chemische Energie umgewandelt wird. Wenn man bedenkt, dass diese Frage, trotz wiederholter Bemühungen zahlreicher hervorragender Fachleute, auch heute noch auf die endgültige Beantwortung warten muss, darf es einen nicht wundernehmen, wenn *Willstätter & Stoll*, in späteren Jahren in Basel *Stoll & Wiedemann*, nur wichtige Teilresultate erzielen konnten, die das tiefere Problem nicht direkt berühren. Die bis 1917 erhaltenen Resultate über den Assimilationsprozess wurden wieder gemeinsam von *Willstätter & Stoll* übersichtlich in Buchform⁵⁾ zusammengestellt: «Untersuchungen über die Assimilation der Kohlensäure». Die wichtigsten Resultate waren dabei, dass der Assimilationsquotient, d. h. das Verhältnis zwischen dem assimilierten Kohlendioxid und dem bei der Assimilation frei werdenden Sauerstoff $\text{CO}_2/\text{O}_2 = 1$ ist. Reines Chlorophyll zeigt keine Neigung zur Assimilation; dazu ist nur das im grünen Blatt in den Chloroplasten gebundene Chlorophyll fähig.

Die Arbeiten über Chlorophyll von Meister *Willstätter* und seinem Meisterschüler *Stoll* (eine von *Cl. Schöpf* geprägte Redewendung) kamen eigentlich in keiner Hauptrichtung zu einem Abschluss, sie bilden aber zusammengefasst dennoch eine der grossartigsten Pionierleistungen der organischen Chemie. Manches, was nicht bis ans Ende gedieh, war damals, kurz gesagt, nicht durchführbar, zum grossen Teil mangels an Methoden, die erst in einem späteren Stadium unserer Wissenschaft entwickelt werden konnten.

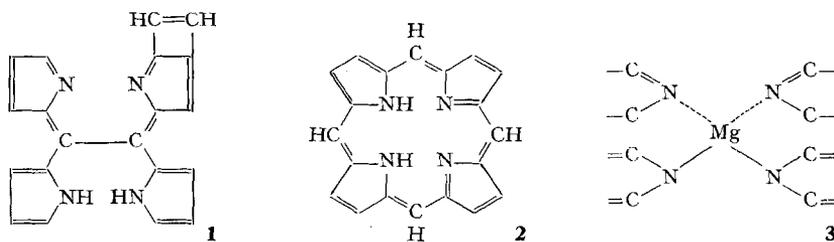
Wenn *Willstätter* 1917 nicht beschlossen hätte, ein anderes Forschungsgebiet, das der Enzyme, aufzunehmen, so wäre es damals vielleicht schon möglich gewesen, in der Konstitutionsaufklärung der Chlorophylle fortzufahren. Aber auch in dieser Beziehung lag ein gewisses Hemmnis vor. *Willstätter* schlug rein hypothetisch eine Chlorophyllformel vor, in welcher die vier Pyrrolringe des Porphingerüsts in einer unbefriedigenden Art untereinander gebunden waren (**1**)⁶⁾. Es bestand aber damals schon – wie sich später herausstellte – ein im Prinzip richtiger hypothetischer Vorschlag für das Porphingerüst von *W. Küster* (**2**), den später *Hans Fischer* exakt be-

⁴⁾ Springer, Berlin 1913.

⁵⁾ Springer, Berlin 1918.

⁶⁾ Die Formeln **1** und **3** habe ich seinem *Nobel-Vortrag* entnommen.

wiesen hatte. Ich fragte einmal *Stoll*, warum sie (*Willstätter* und er) nicht die auch ästhetisch schönere *Küster*'sche Formel angenommen hatten. Die Antwort lautete, er habe die gleiche Frage an den Meister gerichtet und den Bescheid erhalten: «In der *Küster*'schen Formel ist ja ein 16gliedriger Ring enthalten, das können wir dem *Baeyer* doch nicht antun». Das mit dem 16gliedrigen Ring ist Tatsache, der zweite Teil des *Willstätter*'schen Ausspruchs nimmt Bezug auf die von *Baeyer* 1884 aufgestellte Spannungstheorie, nach welcher so hochgliedrige Ringe wie ein 16-Ring nicht existenzfähig sein sollten. Abgesehen davon ist der vielgliedrige Ring im Porphingerüst kein alicyclischer Ring im Sinne der Spannungstheorie, sondern ein aromatischer Ring (2).



Willstätter hat zwar richtig erkannt, dass das Magnesium komplex an die Stickstoffatome der vier Pyrrolringe gebunden ist (3). Nur hätten sich die zentralen Bindungen der Formeln 1 und 3 nicht gut miteinander vertragen.

Willstätter wurde 1916 Nachfolger seines früheren Vorgesetzten *Adolph von Baeyer* am berühmten *Liebig*-Lehrstuhl der Universität München⁷⁾, von wo aus er 1905 die Professur in Zürich angetreten hatte. Der Wanderkreis war damit geschlossen. *Stoll* war natürlich wieder dabei, aber nur für ein Jahr, wie es sich bald herausstellen sollte. *Willstätter* begann in München zu versuchen, auf breiter Basis in das Gebiet der Enzyme einzudringen, und der 29jährige *Stoll* war wieder Pioniermitarbeiter, der eine Arbeit über Peroxydase begann, die in einem gewissen Zusammenhang mit einer Frage der Chlorophyllchemie stand. *Willstätter* hat die eigentlich recht unbefriedigenden und den Fortschritt der Wissenschaft z. T. hemmenden Enzymarbeiten noch über 15 Jahre weitergeführt, aber ohne *Stoll*, denn Anfang 1917 wandte sich die ein Jahr vor *Stoll*'s Geburt gegründete Basler *Chemische Fabrik* «vormals *Sandoz*», die bis dahin mit grossem Erfolg fast ausschliesslich als Farbenfabrik tätig war, an ihn mit der Einladung, durch Gründung einer pharmazeutisch-chemischen Abteilung ihren Tätigkeitsbereich zu erweitern. *Stoll* nahm dieses glänzende Angebot an. Warum? Er erhielt gerade damals den Titel eines Professors der Universität München und hätte sicher auch eine glänzende akademische Laufbahn vor sich gehabt. Es wurde ihm später, soviel ich hörte, zweimal die Professur der ETH angeboten. Es war dies aber zu einer Zeit, wo die gegründete pharmazeutisch-chemische Abteilung schon zu weit fortgeschritten war. Auch war er in der Hierarchie der Fabrik schon so weit vorgeückt, dass er aus voller Überzeugung ablehnen konnte.

Stoll ist nach seinem Eintritt in die Firma *Sandoz* von Anfang an bei der chemischen Bearbeitung seiner sich selbst gestellten pharmakologisch orientierten Aufgaben mit eiserner Konsequenz den streng wissenschaftlichen Grundprinzipien eines organisch-chemischen Professors treu geblieben. Heute kann eine solche Einstellung

⁷⁾ Er hat dort bald *Fajans* als Professor für physikalische Chemie anstellen lassen.

in der schweizerischen organisch-chemischen Industrie und auch in manchen anderen Industriebetrieben als normal gelten, aber 1917 war sie noch keineswegs selbstverständlich. Zurückblickend kann man feststellen: *Stoll* hat mit der gleichen Treue stets sowohl der chemischen und medizinischen Wissenschaft wie der Industrie gedient.

Bei der Besprechung der von *Stoll* bearbeiteten Gebiete und der erhaltenen Resultate muss ich mich hier, in Anbetracht der Fülle vorliegenden Materials, möglichst kurz fassen. Dabei werde ich mich hauptsächlich an die Arbeiten halten, die wissenschaftliche Pionierleistungen vorstellen und sowohl chemisch und pharmakologisch-medizinisch als auch industriell von beträchtlicher Bedeutung sind. Es betrifft dies in erster Linie Isolierungen von pharmakologisch wirksamen Bestandteilen in chemisch reiner Form aus lange bekannten Drogen, woraus früher nach ungeeigneten Methoden nur Produkte erhalten werden konnten, die in der medizinischen Praxis nicht immer befriedigten. Derart bereitete Medikamente enthielten in der Regel nicht die ursprünglich in der Pflanze vorkommenden wichtigen wirksamen Verbindungen, sondern bei den ungeeigneten Gewinnungsmethoden entstandene Umwandlungs- oder Abbauprodukte.

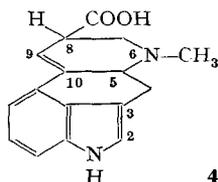
Stoll benützte daher bei seinen Arbeiten im Prinzip die auf dem Chlorophyllgebiet vielfach erprobten milden Methoden, bestehend in der Anwendung neutraler Lösungsmittelgemische. Es musste noch darauf geachtet werden, dass möglichst frühzeitig im Verlauf der Isolierungsoperationen ein in der Pflanze gegebenenfalls vorkommendes Enzym entfernt oder gehemmt wird, falls das Enzym im Extrakt eine unerwünschte chemische Veränderung der gesuchten genuinen wirksamen Substanz bewirken könnte. Es war schon lange bekannt, dass eine geringfügige Veränderung der wirksamen Substanz eine grosse und unerwünschte Änderung der pharmakologischen Eigenschaften zur Folge haben kann.

Diese summarischen Angaben vermitteln auch für den Nicht-Chemiker ein gewisses Verständnis für die grossen zu überwindenden Schwierigkeiten bei der Isolierung unbeständiger Naturprodukte.

Mutterkorn. Gleich das erste Problem, das *Stoll* 1917 in Bearbeitung nahm, war eines der wichtigsten. Das Mutterkorn (*Secale cornutum*), eine von der Tätigkeit eines auf Getreidefrucht schmarotzenden Pilzes herrührende Masse, wurde seit Jahrhunderten z.B. in Form eines rohen Extraktes, der verschiedenartig wirkende Verbindungen enthielt, zur Blutstillung in der Nachgeburtsperiode verwendet, wobei man mit mannigfaltigen Enttäuschungen rechnen musste. Besonders unangenehm war die Tatsache, dass die Wirkung solcher Extrakte rasch sinkt und nach einiger Zeit vollständig verschwindet. In der Vorgeschichte der Isolierung reiner wirksamer Mutterkornbestandteile herrschte ausserdem eine wahre Konfusion, die z.T. dadurch bedingt war, dass in dieser Droge voneinander schwer trennbare Verbindungen enthalten sind.

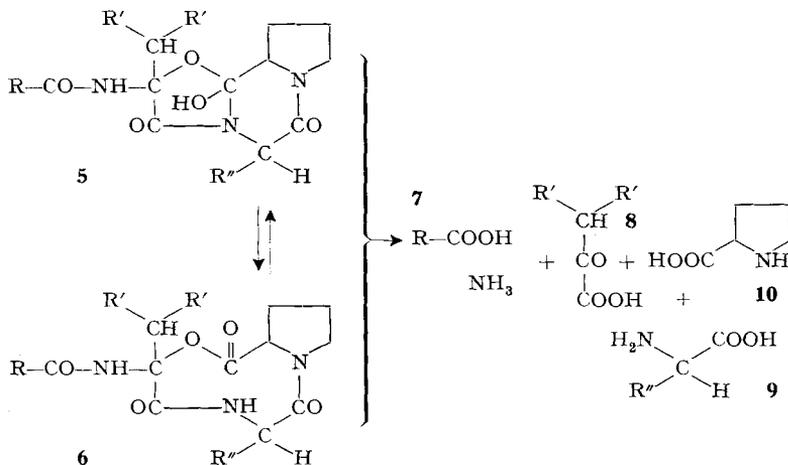
Stoll konnte zum erstenmal das reine Alkaloid $C_{33}H_{35}N_5O_5$, Ergotamin benannt, als den Hauptträger einer zuverlässigen Uteruswirkung isolieren, das sowohl als solches als auch in Form seines Tartrats unverändert haltbar ist. Das Tartrat zeichnet sich durch gute Löslichkeit aus und hat sich als zuverlässiges Medikament, unter der Bezeichnung Gynergen, in der Geburtshilfe bewährt. Das Ergotamin war infolge sympathikolytischer Wirkung auch auf anderen medizinischen Gebieten verwendbar.

Aus dem Mutterkorn konnten noch fünf andere einheitliche Alkaloide isoliert werden, was zum grössten Teil *Stoll's* Verdienst war. Alle diese Alkaloide liefern bei der Verseifung die Lysergsäure, deren Konstitution schon vorher von *W. A. Jacobs* fast vollständig aufgeklärt werden konnte. Das letzte Detail stammt von der Arbeitsgruppe *Stoll's*, nämlich die Feststellung, dass gewisse Isomerien nicht durch verschiedene Lage der alicyclischen Doppelbindung 9-10, sondern durch Stereoisomerie am C-Atom 8 erklärt werden mussten (4).



4

Wesentlich schwieriger war die Aufklärung der Konstitution der Mutterkornalkaloide selbst. Eine vollständige Formel der Gruppe des Ergotamins konnte erst aufgestellt werden, nachdem es der Arbeitsgruppe *Stoll's* gelang, die 3 Aminosäuren, die in der Formel eine Dreiergruppe vorstellen, als ein Peptid zu fassen (im Sinne der Zahlen 8, 9, 10 in der unteren Formelgruppe rechts). Danach wäre die Formel des Ergotamins durch ein Gleichgewicht zwischen den Formeln 5 und 6 wiederzugeben, wobei $R' = H$, $R'' = C_6H_5CH_2$ und R den Rest der Lysergsäure vorstellt. Gewisse wichtige Vorarbeiten wurden von *W. A. Jacobs* & *G. Barger* geleistet, besonders bezüglich des 9gliedrigen Rings in 6.



Die obige Formelgruppe beschreibt eine hydrolytische Spaltung des durch die tautomeren Formeln 5 und 6 repräsentierten Ergotamins: 7 ist Lysergsäure, 8 zusammen mit dem daneben stehenden NH_3 repräsentiert Alanin, 9 ist Phenylalanin, 10 Prolin.

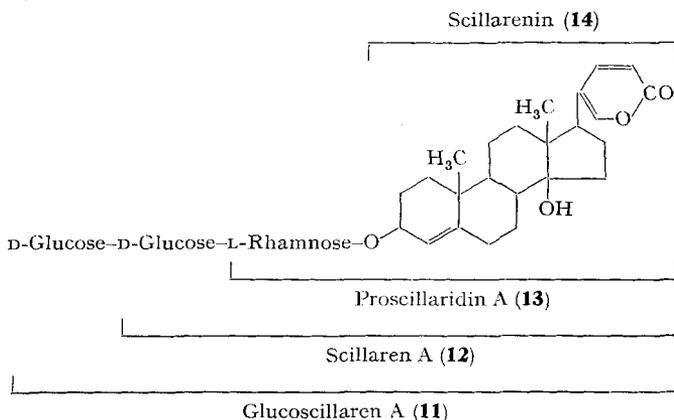
Die Bearbeitung des Mutterkorngebietes ist vom chemischen und pharmakologischen Standpunkt auch heute noch nicht ganz abgeschlossen und erwies sich als

wertvolles Ausgangsmaterial für neue Heilmittel. Es sei hier nur nebenbei auf das wichtige Gebiet der Psychopharmaka hingewiesen.

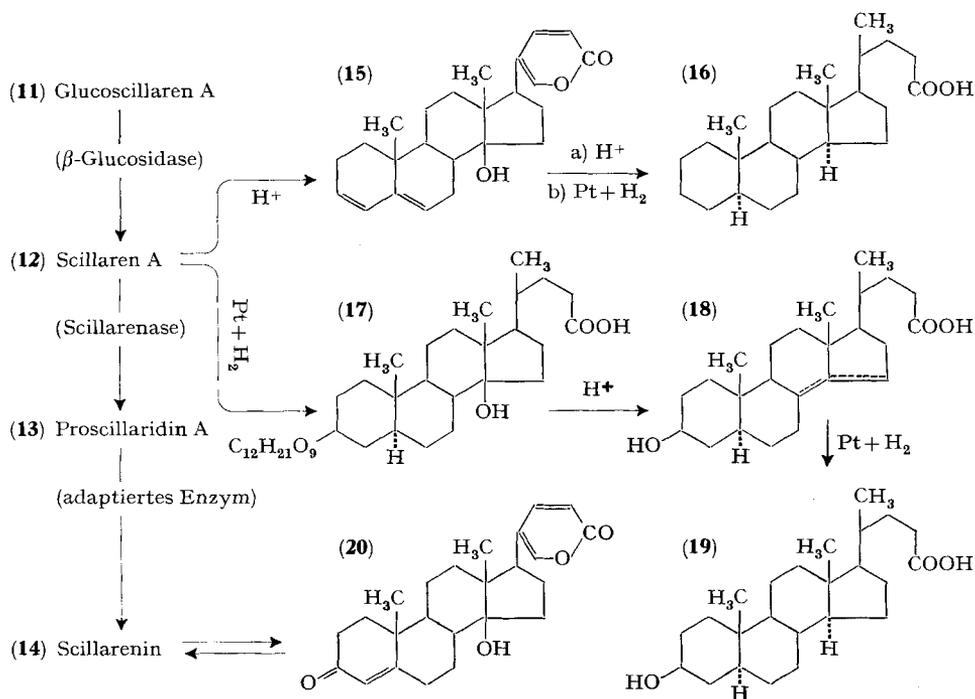
Herzwirksame Glycoside. Ein zweites, lange bekanntes, sehr umfangreiches und wissenschaftlich ungemein viel bearbeitetes Gebiet, auf dem *Stoll* ganz wesentliche Beiträge liefern konnte, ist dasjenige der herzwirksamen Glycoside. Es gelang ihm, vor allem durch Ausschaltung enzymatischer Hydrolysen, früher unbekannte, unveränderte genuine Glycoside zu isolieren, und so neue konstant wirkende, pharmakologisch sich gegenseitig ergänzende Präparate in die Herztherapie einzuführen. Aus der weissen Meerzwiebel (*Scilla maritima*) wurde das Scillaren A isoliert, aus den *Digitalis*-Arten (*Digitalis purpurea* und *lanata*) die Lanatoside A, B und C bzw. die Purpurea-glycoside A und B, aus *Strophanthus kombé* das k-Strophanthosid. In allen diesen Pflanzen kommen als herzwirksame Bestandteile verschiedene Vertreter der untereinander ähnlich gebauten Steroidglycoside vor, die zwar analoge, aber doch pharmakologisch differenzierte, physiologische Eigenschaften aufweisen. Die chemische Konstitution dieser Verbindungen konnte nach der endgültigen Klärung der Formeln des Cholesterols und der Gallensäuren, also erst nach 1932, restlos geklärt werden. Auch an diesen Arbeiten waren zahlreiche Laboratorien tätig. *Stoll* beschäftigte sich natürlich in der Hauptsache mit der chemischen Aufklärung der in seinem Laboratorium isolierten neuen Glycoside.

Aus der weissen *Meerzwiebel* wurden von der Arbeitsgruppe *Stoll* 9 Glycoside isoliert, von denen wir die zwei wichtigsten besprechen wollen, die in der folgenden Formelgruppe enthalten sind: das Triglycosid Glucoscillaren A (**11**) und das Diglycosid Scillaren A (**12**). Es handelt sich hier um den zum ersten Mal nachgewiesenen doppelt ungesättigten 6gliedrigen Lactonring bei einem herzwirksamen Glycosid, wie er später von *H. Wieland* und von *R. Tschesche* auch bei den sogenannten Krötengiften beobachtet wurde.

Die Aufklärung der Scillaglycoside war mit nicht voraussehbaren grossen Schwierigkeiten verbunden.



Bei den Glycosiden **11** und **12** konnten die zwei D-Glucosen nacheinander mit bekannten Enzymen (β -Glucosidase und Scillarenase) abgespalten werden unter Entstehung des Rhamnosids Proscillaridin A (**13**). Für die Abspaltung der L-Rhamnose



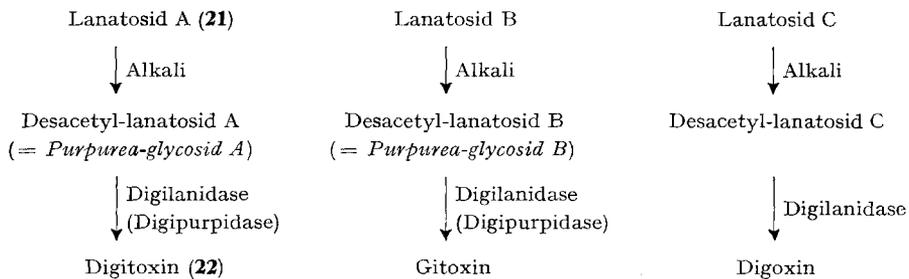
versagten alle bekannten natürlichen Enzyme. Es wurde daher zuerst saure Hydrolyse versucht, wobei aber unter gleichzeitiger Wasserabspaltung eine konjugierte Doppelbindung entstand (15). Energischere Einwirkung von Säure auf 15 führt zur Wasserabspaltung beim tertiären Hydroxyl; nachherige katalytische Hydrierung sättigt die fünf Doppelbindungen ab und öffnet auch den Lactonring: das entstandene Produkt war die bekannte Allocholansäure (16).

Um die Abspaltung des Hydroxyls im Ring A von 12 zu vermeiden, musste vor der Zuckerabspaltung die dem Hydroxyl benachbarte Doppelbindung abgesättigt werden. Katalytische Hydrierung von 12 reduziert die drei Doppelbindungen und öffnet den Lactonring zu 17. Nachherige Behandlung von 17 mit Säure führt zur hydrolytischen Abspaltung der beiden Zucker unter Schonung des sekundären Hydroxyls im Ring A, und zur Wasserabspaltung beim tertiären Hydroxyl (18). Katalytische Hydrierung von 18 liefert die bekannte 3- β -Hydroxy-allocholansäure (19).

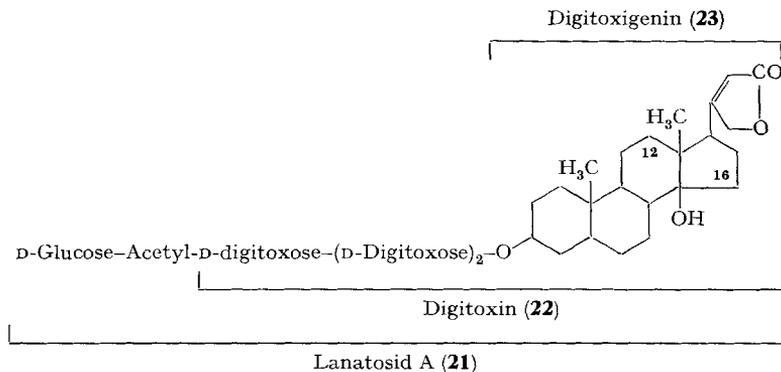
Enzymatische Abspaltung der Rhamnose, ohne Wasserabspaltung im Ring A konnte erst erreicht werden mit einem künstlich bereiteten Enzym: Züchtung einer Penicilliumart in einer Nährlösung mit L-Rhamnose als einziger Kohlenstoffquelle. Mit diesem adaptierten Enzym wurde das Aglykon Scillarenin (14) erhalten. Die α,β -Stellung der Doppelbindung zum Hydroxyl in Position 3 von 14 konnte exakt nachgewiesen werden: Oxydation von 14 mit Chromsäure zu Scillarenon (20), spektroskopischer Nachweis der α,β -ungesättigten Ketogruppe in letzterem. Schliesslich Reduktion der Ketogruppe in 20, die zu 14 zurückführt.

Die Isolierung und die Aufklärung der beiden wichtigsten Scillaglycoside **11** und **12** war eine der glänzendsten Leistungen der *Stoll*'schen Arbeitsgruppe. Daher wurde dieses Kapitel etwas eingehender geschildert.

Digitalis lanata und *purpurea*. Während man früher aus den Blättern der *Digitalis lanata* nur die drei Toxine (Digitoxin, Gitoxin, Digoxin) und bei der *Digitalis purpurea* nur die zwei erstgenannten isolieren konnte, gelang es *Stoll* unter Ausschaltung des Enzyms Digilanidase, bzw. Digipurpidase, die genuinen Lanoside A, B und C zu isolieren. Das C fehlt bei der *Digitalis purpurea*.



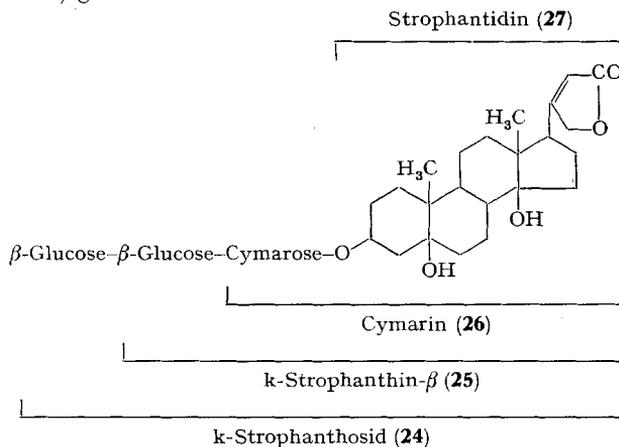
Zur besseren Orientierung sei die Formel des Lanosids A und dessen Hydrolyseprodukte formuliert. Das Lanosid B enthält als Aglycon das Gitoxigenin (= 16-Hydroxydigitoxigenin) und das Lanosid C das Digoxigenin (= 12-Hydroxydigitoxigenin). An der Bearbeitung der Chemie der Toxine war *Stoll* nicht beteiligt.



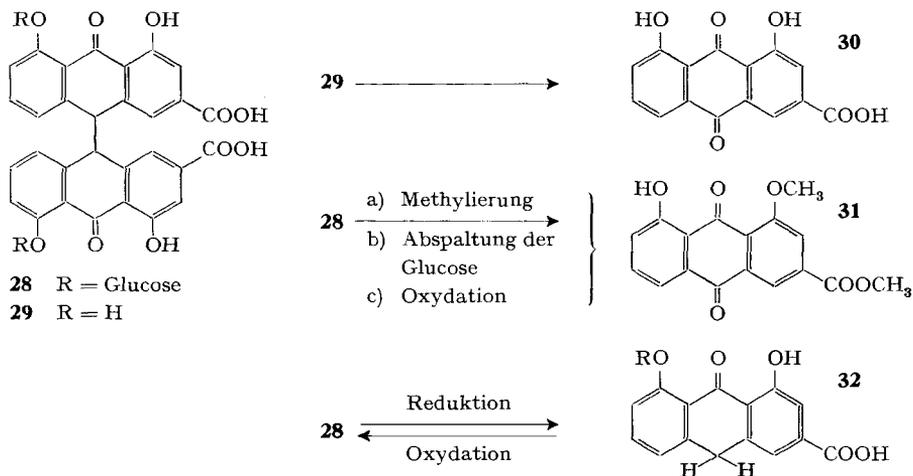
Strophanthus kombé. Auch Samen dieser Pflanze enthalten ein wichtiges herzwirkendes Glycosid. Das kristallisierte k-Strophanthin- β (**25**) ist schon von *W. A. Jacobs* isoliert und aufgeklärt worden, wobei die enzymatische Abspaltung der β -Glucose zum Cymaridin (**26**) durch die im Samen von *Strophanthus kombé* vorkommende Strophantobiase gelang.

Stoll konnte nach seiner erprobten allgemeinen Methode das genuine kristallisierte Glycosid k-Strophanthosid (**24**) bereiten, das durch eine in Brauereihefe vorkommende Glycosidase in D-Glucose und k-Strophanthin- β (**25**) gespalten wird. Mit Säure liess sich das genuine Glycosid in Strophantidin (**27**) und den ganzen Zuckerrest, das Trisaccharid Strophanthotriose, zerlegen. Eine solche glatte Abtrennung eines

Zuckerrestes von seinem Aglycon, ohne gleichzeitige Wasserabspaltung, wie z. B. bei Scillaren A (**12**), setzt voraus, dass an das Aglycon direkt ein 2-Desoxyzucker (wie z. B. Cymarose) gebunden ist.



Sennesblätter. *Stoll* untersuchte die Inhaltsstoffe dieser Droge wegen ihrer laxativen Wirkung. Es gelang die Isolierung der Sennoside A und B. Für diese Verbindungen wurde die Formel **28** ermittelt. An der Verknüpfungsstelle der beiden Anthracenringe befinden sich zwei gleichwertige asymmetrische C-Atome, welche die Möglich-

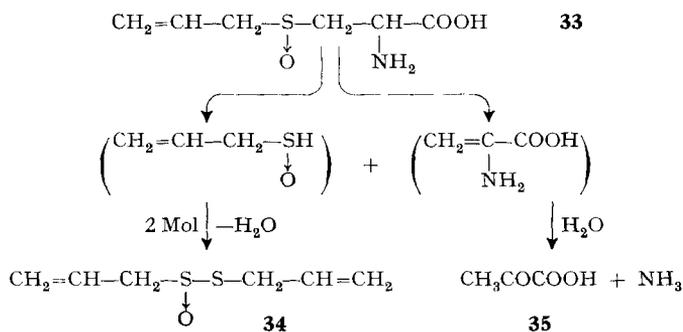


keit des Bestehens einer optisch aktiven Form und einer intramolekular kompensierten Mesoform bedingen. Von den isolierten zwei Sennosiden A und B stellt A die rechtsdrehende und B die Mesoform vor. Durch Abspaltung der Glucose wurden als Aglycone die Sennidine A und B erhalten (**29**).

Durch Oxydation wurde aus **29** die bekannte Verbindung Rhein (**30**) erhalten. Die Stellung der Glucose ergab sich auf Grund der oben formulierten Bereitung des Methoxy-methylesters **31**, der auch synthetisch bereitet wurde. Die Molekel der

Sennoside kann nicht nur durch Oxydation, sondern auch durch Reduktion gespalten werden (\rightarrow **32**); dieses Reduktionsprodukt wird durch eine geeignete Oxydation wieder ins Ausgangsmaterial zurückverwandelt.

Knoblauch. Die von manchen stolzen Europäern oft belächelte Tatsache, dass der Knoblauch (*Allium sativum* L.) im Orient, aber auch z. T. im Okzident seit alters her nicht nur als Genussmittel, sondern auch als Arzneimittel bei Darmstörungen und noch allgemeiner als Vorbeugungsmittel gegen Infektionen geschätzt wurde, veranlasste *Stoll* zu einer eingehenden Untersuchung. Es gelang unter vorsichtigen Bedingungen, besonders Einhaltung möglichst tiefer Temperatur, aus Knoblauch eine Verbindung zu isolieren der Bruttoformel $C_6H_{11}NO_3S$ vom Smp. 165° , die den genuinen Inhaltsstoff des Knoblauchs vorstellt, der geruchlos ist und keine antibakterielle Wirkung zeigt. Diese, Alliin benannte Verbindung, wird durch das aus Knoblauch isolierbare Enzym Alliinase in das schon früher bekannt gewesene Allicin $C_6H_{10}OS_2$ umgewandelt, das den typischen Knoblauchgeruch aufweist und noch in hoher Verdünnung eine ausgeprägte antibakterielle Wirkung zeigt. Für das Allicin (**34**) hat *Stoll* die Formel eines S-Allylesters der Allylthiosulfinsäure bewiesen: **34** konnte durch Einwirkung von Wasserstoffsuperoxid auf Diallyldisulfid synthetisch bereitet werden. Übrigens war Diallyldisulfid schon längere Zeit bekannt als der Hauptbestandteil im Wasserdampfdestillat des Knoblauchs. Die Struktur des Alliins (**33**) konnte abgeleitet werden aus dem Verlauf seiner Zerlegung durch die Alliinase. In folgendem Formel-



schema sind die dabei wahrscheinlich entstehenden und sofort weiter umgewandelten Zwischenprodukte in Klammern gesetzt. Alliin ist demnach das Sulfoxid vom S-Allyläther des L-Cysteins (**33**). Diese Formel konnte durch eine eindeutige Synthese bewiesen werden.

Als isolierbare enzymatische Spaltprodukte des Alliins sind also neben dem Allicin (**34**), Brenztraubensäure (**35**) und Ammoniak zu erwähnen. Die Spezifität der Alliinase besteht darin, dass nur aliphatische S-Äther gespalten werden, die sich vom natürlichen L-Cystein ableiten; der Schwefel muss dabei als Sulfoxid vorliegen. Diese Definition konnte gestützt werden durch die Untersuchung einiger solcher synthetisch bereiteter Verbindungen.

Im Anschluss an die Bearbeitung des Knoblauchs untersuchte *Stoll* einige andere Pflanzen und niedere Pilze mit antibakteriell wirkenden Inhaltsstoffen. Auf dem Gebiet zytostatisch wirkender Verbindungen wurden umfangreiche, interessante Arbeiten über einige Pflanzen der *Podophyllum*-Gruppe durchgeführt. In das Gebiet der

mehr wissenschaftlich interessanten Untersuchungen gehören gleichfalls die zahlreichen Arbeiten über die Alkaloide verschiedener *Veratrum*- und *Rauwolfia*-Arten.

In einem Industrielaboratorium können nicht ausschliesslich chemisch interessante Präparate hergestellt werden. Zu den «uninteressanten» gehören die als Calcium-Sandoz bezeichneten Calciumsalze von Zuckersäuren: das Calciumgluconat und das Calciumlactobionat, die ausgedehnte medizinische Verwendung finden.

Ich habe verzichtet, *Stoll's* Mitarbeiter im obigen Text zu erwähnen, möchte aber doch wenigstens auf die wichtigsten hinweisen: *E. Becker, A. Brack, E. Burckhardt, A. Hofmann, A. Helfenstein, E. Jucker, W. Kreis, T. Petrzilka, J. Peyer, J. Renz, A. Rüegger, J. Rutschmann, E. Seebeck, T. Troxler, A. von Wartburg*. Zu einer weiteren Orientierung ist besonders der Artikel von *Cl. Schöpf* «Das wissenschaftliche Werk von Arthur Stoll» zu empfehlen, der veröffentlicht ist auf S. 1–34 in der «Festschrift⁸⁾ zum siebenzigsten Geburtstag von Prof. Dr. Arthur Stoll, 8. Januar 1957», und der eine vollständige Bibliographie der Publikationen von *R. Willstätter & A. Stoll* sowie von *A. Stoll* und Mitarbeitern von 1909 bis 1956 enthält. Natürlich war für die Bearbeitung der hier erwähnten und der zahlreichen anderen Gebiete der organisch-pharmazeutischen Chemie die Mitwirkung des Pharmakologen unumgänglich. Es sei besonders auf die wertvolle und oft ausschlaggebende Mithilfe des hervorragenden Pharmakologen *Rothlin* hingewiesen, der in zahlreichen Veröffentlichungen seine Beobachtungen niedergelegt hat.

Wir haben hier in raschen Zügen einen Blick geworfen in ein wissenschaftliches Lebenswerk von einzigartigem Ausmass. Die daraus sich automatisch ergebenden Anerkennungen wurden *Stoll* in reichem Masse zuteil.

Nach der Anzahl und dem Gewicht seiner akademischen Ehrungen würde man denken, er sei einer der bedeutendsten Hochschulprofessoren gewesen. Er erhielt 16 Ehrendokorate verschiedener Hochschulen. Die Anzahl der pharmazeutischen (8!) und medizinischen (3) spricht deutlich für die Wertschätzung, die er in diesen Kreisen gefunden hat. Ferner wurden ihm 30 Ehrenmitgliedschaften, ordentliche und korrespondierende Mitgliedschaften wissenschaftlicher Gesellschaften und Akademien zuteil. Schliesslich sind noch sieben wissenschaftliche Medaillen und zwei Orden sowie der *Marcel-Benoist*-Preis zu erwähnen.

Dass *Stoll* auch dort, wo man seine Tätigkeit aus nächster Nähe und zu allererst verfolgen konnte, die selbstverständliche Anerkennung fand, zeigt der steile Aufstieg in der Hierarchie der *SANDOZ AG*: schon 1923 erfolgte seine Ernennung zum Direktor, 1933 wurde er Mitglied sowie Delegierter und 1935 Vizepräsident des Verwaltungsrates, 1949 Direktionspräsident, 1964 Präsident des Verwaltungsrates.

Durch alles das war aber *Stoll's* Tatendrang keineswegs gestillt. Er war von Natur aus eine in mancher Beziehung hilfreiche Persönlichkeit, und da allmählich in weiten Kreisen diese seine Eigenschaft bekannt wurde, und sich ebenso auch allgemein die Überzeugung festigte und verbreitete, dass er nicht nur ein fähiger Chemiker sei, sondern ein Mann, der mehr könne, bestürmte man ihn hierzulande, aber auch in der weiten Welt mit Bitten, in beruflichen Organisationen chemischer und anderer wissenschaftlicher Art seine grossen Fähigkeiten und seinen guten Willen einzusetzen. In der Schweiz war er tätig als Präsident der Eidg. Volkswirtschaftsstiftung zur

⁸⁾ Birkhäuser AG, Basel 1957.

Förderung der schweizerischen Wirtschaft durch wissenschaftliche Forschung, Mitglied der Eidg. Kommission zur Förderung wissenschaftlicher Forschung durch Arbeitsbeschaffungskredite des Bundes, Präsident des Schweizerischen Komitees für Chemie, Präsident der Robert-Gnehm-Stiftung an der ETH, Mitglied des Kuratoriums des Zentenarfonds der ETH, Mitglied des Ausschusses und später Präsident der Gesellschaft ehemaliger Polytechniker. Auf internationalem Boden war er zuerst einer der acht Vizepräsidenten und dann vier Jahre Präsident der «International Union of Pure and Applied Chemistry», ferner Mitglied und dann Vizepräsident des «International Council of the Scientific Unions».

«Ultra posse nemo obligatur» war niemals *Stoll's* Devise.

Diese langjährigen, vielseitigen Bemühungen *Stoll's* zur Förderung wissenschaftlicher Forschung und des wissenschaftlichen Nachwuchses möchte ich als eine der Gründe und der Anregung betrachten für die *Stoll* zum 70. Geburtstag überreichte einzigartige Festschrift⁸⁾, mit welcher Fachgenossen aus aller Welt ihm durch wissenschaftliche Mitteilungen aus den Gebieten der Naturstoffchemie dankten. Zahlreiche Hochschulen und wissenschaftliche Organisationen vervollständigten die Festschrift durch Adressen. An der Spitze der Adressen stehen Äusserungen von zwei seiner bedeutenden nicht-chemischen Freunde, dem Urwalddoktor *Albert Schweitzer* und dem Dichter *Hermann Hesse*. Ich zitiere zwei Sätze von *Hesse*: «Dass Sie, lieber Jubilar, über Ihrer grossen Lebensleistung auf dem Gebiete der Chemie die Musik, die Malerei, die Dichtung nicht vernachlässigt, sondern ihnen Ihre Liebe bewahrt haben, mag dem Nur-Chemiker wenig bedeuten. Uns Künstlern bedeutet es viel.» Noch einige Sätze von *Albert Schweitzer*: «Ich habe die Ehre, Herrn Prof. *Arthur Stoll* von Lambarene aus zu begrüssen und zu beglückwünschen. Ich tue das in zweifacher Hinsicht, als Arzt und als Freund... Der Stunden, die wir zusammen verbringen durften, waren nicht gar viele. Aber beide erlebten wir sie als etwas Kostbares, das uns in unserem Leben geschenkt wurde». Die Stellungnahme *Stoll's* zu gewissen Fragen des öffentlichen Lebens weisen deutlich in die ideelle Sphäre dieses Freundes.

Zur Erwähnung der Malerei im Glückwunsch von *Hermann Hesse* sei erwähnt, dass *Stoll* hauptsächlich während der letzten 35 Jahre mit viel Liebe und Verständnis eine Sammlung von etwa 800 Gemälden und Plastiken aufgebaut hat, über die vor einigen Jahren ein prachtvoller Katalog veröffentlicht wurde. Es handelt sich meistens um Werke des 19. und 20. Jahrhunderts. Neben Werken ausländischer und vieler Schweizer Meister bilden den Mittelpunkt hervorragende Werke *Hodler's* aus allen Epochen seines Schaffens. *Stoll* hat aber nicht nur gesammelt, er hat zahlreichen lebenden Künstlern durch sein Sammeln wirksam geholfen. Ausserdem war er aktives Mitglied einer Zürcher und zweier Basler Kunstkommissionen sowie Mitglied der Eidgenössischen Kunstkommission.

Der Vielbeschäftigte hat beizeiten an die Gründung einer Familie gedacht. Auch dabei war ihm das Schicksal hold. 1913 konnte er seine Jugendfreundin *Martha Amsler* heimführen. Diesem glücklichen Bunde entsprossen fünf Kinder und viele Enkelkinder. Der Stamm wird nicht so bald aussterben.

Wir haben mit *Willstätter* begonnen und wollen auch mit ihm diese Zeilen schliessen. *Stoll* stand, wie eingangs erwähnt wurde, mit seinem Lehrer in engem Kontakt und konnte so das tragische Leid, das ihn wenige Jahre vor seinem Tod ereilte, lindern helfen. *Willstätter* war ein guter, sogar begeisterter Deutscher. Aber er war Jude.

Nachdem er gezwungen wurde, unterschriftlich «freiwillig» auf sein ganzes Vermögen und seinen Besitz zu «verzichten», konnte er auf Initiative *Stoll's* und unter tatkräftigem, persönlichem Einsatz *Jacottet's* Deutschland verlassen und 1939 in der heimeligen Villa Eremitaggio in Locarno-Muralto die wenigen ihm verbliebenen Jahre in Ruhe verbringen. Er starb dort an Herzschwäche im August 1942, wenige Tage vor seinem 70. Geburtstag. Im kleinen Friedhof von Muralto kann man sein Grab besuchen. Wir alle müssen *Stoll* und *Jacottet* dankbar sein für das, was sie für einen unserer Grossen getan hatten.

280. Equilibres conformationnels de glucides au niveau de liaisons σ sp^2 - sp^3 C-C. III¹⁾

Dérivés d'oximes d'aldéhydo-sucres

Utilisation de tris-dipivaloylméthanato-europium

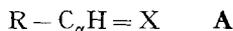
par J. M. J. Tronchet, Mme F. Barbalat-Rey et N. Le-Hong

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université
10, Boulevard d'Yvoy, 1205 Genève

(19 X 71)

Summary. A series of sugar oximes and O-methyloximes of the general formula $RCH=NOR'$ ($R' = H, CH_3$) have been studied by PMR. spectroscopy. These compounds exist in solution as a mixture of the *syn* and *anti* isomers. The conformational equilibrium of the *syn* isomers seems to consist exclusively of the eclipsed rotamers, whereas for the *anti* isomers there appears to be a significant contribution from bisecting rotamers. Using tris-dipivaloylmethanato-europium it is found that the α proton of the *anti* oximes is much more deshielded than the corresponding proton of the *syn* isomers, which means that the downfield shift of a particular proton does not depend exclusively on its distance from the oxygen of the oxyimino group.

Comme l'atteste une revue récente et très documentée [2], les facteurs qui régissent la position de l'équilibre conformationnel au niveau de la liaison σ sp^2 - sp^3 C-C de composés du type général **A** sont encore très imparfaitement connus. En particulier, comme la plupart des études dans ce domaine ont porté



sur des composés dans lesquels R est un groupement alkyle ou aryle, on connaît mal l'incidence sur l'équilibre conformationnel, de la présence dans le radical R d'hétéroatomes portant des paires d'électrons non-liantes et ainsi susceptibles d'exalter l'influence des facteurs polaires, de donner lieu à la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires ou de provoquer l'établissement d'interaction du type base - acide π . Il nous a donc semblé intéressant de tenter de déterminer ce que pourrait apporter à la résolution de ce problème l'utilisation de composés dans lesquels R est un groupement glycosyle substitué, dont la chiralité rend diastéréomériques des conformères qui seraient énantiomériques dans les composés achiraux généralement utilisés pour ce type d'étude, et dont la relative rigidité conformation-

1) La référence [1] constitue la deuxième communication de cette série.