

### 33. Paul Karrer

1889–1971

von A. Wettstein<sup>1)</sup>

(7. XII. 71)

Am 18. Juni 1971 verstarb nach langem Leiden Prof. Dr. Dr. h. c. mult. *Paul Karrer*, Ehrenmitglied und langjähriges Mitglied des Vorstandes der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, die er 1924–26 präsidierte und der er über mehr als 50 Jahre bis zu seinem Tode insbesondere auch als Mitglied des Redaktionskomitees der *Helvetica Chimica Acta* diente<sup>2)</sup>.

Das Lebenswerk *Paul Karrers* auf dem gebotenen Raum zu umreissen und ihm damit gerecht zu werden, ist ein nicht zu meisterndes Unterfangen. Dieser Forscher hat ja organisch-chemische und Probleme der Naturstoff-Chemie in einer Breite bearbeitet und sehr oft erfolgreich gelöst, wie dies rückblickend kaum möglich erscheint. Von dieser rastlosen Forscher- und Lehrtätigkeit zeugen 282 unter seiner Leitung entstandene Dissertationen sowie mehr als 1000 wissenschaftliche Veröffentlichungen und Monographien, darunter das erstmals 1928 und danach in 13 weiteren Auflagen erschienene, in die meisten Weltsprachen übersetzte «Lehrbuch der Organischen Chemie», das für lange Zeit das Standardwerk des Chemikers darstellte.

Dabei muss man sich vor Augen halten, dass die experimentellen Resultate zu einem guten Teil nur mit den klassischen analytischen Methoden, durch Auf- und Abbaureaktionen erarbeitet wurden, zu einer Zeit nämlich, als dem organischen Chemiker nicht laufend Infrarot-, magnetische Kernresonanz- und Massenspektren zur Verfügung standen, geschweige denn *Röntgen*-Strukturanalysen. Auch von den chromatographischen Methoden war zu Beginn nur die Säulen-Adsorptionschromatographie nach *Tswett* bekannt, die denn auch von *Karrer* in grossem Umfang angewandt wurde, nicht aber die jetzt überall täglich benützten neueren Chromatographie-Verfahren.

*Paul Karrer* wurde am 21. April 1889 schweizerischen Eltern in Moskau geboren. Kurz danach kehrte sein Vater, ein Zahnarzt, mit der Familie in die Schweiz zurück. In Aarau absolvierte der junge Mann eine vorzügliche Mittelschule, aus der eine ganze Reihe bedeutender Wissenschaftler und anderer schöpferischer Geister hervorgegangen sind. Dort hat er nach seinen eigenen Worten die ersten Impulse in naturwissenschaftlicher Richtung erhalten. Der Unterricht stand unter der Devise «beobachten, denken und dann sprechen», ein Leitsatz der auf die ganze Forscher-Laufbahn von *Karrer* passt.

1908 begann *Paul Karrer* mit dem Chemiestudium an der *Universität Zürich*, wo Prof. *Alfred Werner*, der Begründer der Koordinationslehre wirkte und wo Prof. *Paul Pfeiffer* spezielle Gebiete der organischen Chemie vertrat. Bereits nach 6 Semestern

<sup>1)</sup> Courtesy of *Fratelli Fabbri Editori*, Milano.

<sup>2)</sup> Vgl. *Helv.* 54, 1237 (1971).

schloss *Karrer* sein Studium ab mit einer Promotionsarbeit über Kobalt-Komplexe unter der Leitung *Werners*, dem er während 3 Semestern in seiner Vorlesung assistierte. Diese Tätigkeit nahm ihn nach der Promotion nicht völlig in Anspruch, so dass er begann auf eigene Initiative zu forschen, und zwar *organische Arsenverbindungen* herzustellen. Aus neuen Nitroso-arylarisinsäuren wurden u. a. arsenhaltige Azo- und Phenazinfarbstoffe gewonnen.

Durch eine Anfrage an *Paul Ehrlich*, ob er Interesse für gewisse neue Verbindungen habe und sie eventuell biologisch prüfen wolle, ergab sich ein näherer Kontakt mit diesem Forscher. Er führte schliesslich im Herbst 1912 zur Übersiedlung *Karrers* nach *Frankfurt a. M.* als Mitarbeiter von *Ehrlich* in der chemischen Abteilung seines Instituts, des Georg Speyer-Hauses. *Ehrlich*, der als Bakteriologe chemischer Auto-didakt war, schlug *Karrer* vor, das Phänomen der Schwarz- oder Braunfärbung von Salvarsanlösungen bei Zugabe von Silber- oder Goldsalzen zu untersuchen. Dies war die für den Schüler *Werners* geeignetste Aufgabe, die er denn auch rasch und erfolgreich löste. Von den aufgefundenen Salvarsan-Metallkomplexen zeigte z. B. das «Kupfersalvarsan» gute experimentelle und klinische Wirksamkeit bei Spirillen- und Trypanosomen-Erkrankungen und das «Silbersalvarsan» wurde später durch die *I. G. Farben* in die Therapie eingeführt. Die sich über 5 $\frac{1}{2}$  Jahre hinziehende Beschäftigung mit organischen Arsenverbindungen, die ihren Niederschlag in etwa 14 Publikationen fand, führte weiter unter anderen zu neuartigen gemischten Arsen-Antimon- und Arsen-Wismuth-Verbindungen; sie erwiesen sich zum Teil ebenfalls als therapeutisch recht wirksam.

Die Stellung bei *Ehrlich*, der ihm sein fast väterliches Wohlwollen schenkte, gab *Karrer* nach langjähriger Wartezeit nun 1914 auch die Möglichkeit, seine Braut *Helene Froelich*, die Tochter des Direktors der Psychiatrischen Klinik Königsfelden, zu ehelichen. Sie schenkte ihm in glücklichster Ehe drei Söhne, von denen einer im Kindesalter starb.

Der erste Weltkrieg, während dem *Karrer* als Artillerie-Offizier der schweizerischen Milizarmee auch kurz an der Grenzbesetzung teilnahm, und insbesondere die schwere Erkrankung und dann der Tod *Paul Ehrlichs* (1915) hatten die wissenschaftlichen Forschungen im Georg Speyer-Haus stark in Mitleidenschaft gezogen. Zwar wurde *Paul Karrer* die Leitung der Chemischen Abteilung übertragen. Damit konnte er nun sein Interesse erstmals auch Alkaloiden und Kohlenhydraten zuwenden. Die Verhältnisse in Deutschland entwickelten sich aber so unerfreulich, dass er ohne Zögern 1918 den Ruf an die *Universität Zürich* annahm.

Dort wurde durch den Weggang von Prof. *Pfeiffer* das Extraordinariat für organische Chemie an *Werners* Institut frei. Prof. *Werner* war damals bereits ein kranker Mann. Er erlag im Dezember 1919 seinem schweren Leiden, kurz nachdem *Paul Karrer* zu seinem Nachfolger gewählt worden war. Der Universität Zürich, der er später auch als Rektor diente, sollte *Karrer* hinfort über 40 Jahre bis zu seiner Emeritierung treu bleiben. Mit der Hauptvorlesung, mit der Übernahme der Institutsleitung stellten sich ihm, der vor 1918 nie doziert hatte, neue grosse Aufgaben. Er schuf in erster Linie eine physikalisch-chemische Abteilung unter *Victor Henri*, dem Begründer der quantitativen Spektrographie. Als strenger Lehrer, der von sich und damit auch von anderen viel verlangte, schien Prof. *Karrer* in den Kontakten mit seinen vielen Schülern auf den ersten Blick eher kühl. War diese äussere Schale aber einmal durch-

brochen, so zeigte sich seine herzliche Güte, sein immerwährendes Wohlwollen selbst bei grösserem Ungeschick im Laboratorium. Am weiteren Fortkommen seiner Schüler interessierte er sich auch noch nach Jahren und förderte es nach Möglichkeit. Mit Recht durfte er deshalb in seinen für die Familie bestimmten Lebenserinnerungen schreiben: «Mit meinen Schülern habe ich glückliche Jahre verlebt und Freuden und Sorgen geteilt».



Ehrungen sind *Paul Karrer* verdienstermassen in grosser Zahl zugekommen. Erwähnen wir neben den an die 20 Ehrenpromotionen nur den schweizerischen *Marcel Benoist*-Preis, der ihm bereits 1922 für «die strenge Wissenschaftlichkeit und die hervorragende theoretische und praktische Bedeutung der Forschungen über den Aufbau der polymeren Kohlenhydrate» zugesprochen wurde; ferner den *Cannizzaro*-Preis 1935 der Italienischen Chemischen Gesellschaft und schliesslich 1937 den *Nobel*-Preis in Chemie «für seine Untersuchungen über Carotinoide und Flavine sowie über die Vitamine A und B<sub>2</sub>». Diesen Preis teilte er mit *W. N. Haworth* (Arbeiten über Kohlenhydrate und das Vitamin C). – 1955 wurde unter dem Vorsitz *Karrers* der 14. Internationale Kongress für reine und angewandte Chemie in Zürich abgehalten.

Unter den Arbeitsgebieten, die *Karrer* in seinen ersten Zürcher Jahren anging, sind ausser den bereits erwähnten Kohlenhydraten und Alkaloiden (vgl. p. 316 u. 326) die folgenden zu nennen: Neuartige Synthesen aromatischer *Nitrile* und *Aldehyde* sowie die Gewinnung vieler *phenolischer Ketone*. Letztere standen teilweise den Wirkstoffen aus dem Wurmfarne, *Aspidium filix mas*, nahe und zeigten wie diese anthelmintische Wirksamkeit. Weiter die Bearbeitung von *Gerbstoffen* vom Tannintypus, die unsere Kenntnisse dieser Körperklasse wesentlich erweitert und vertieft hat und im Gegensatz zu den früheren inhomogenen nun erstmals kristallisierte Präparate lieferte.

Grösseren Widerhall fanden die Untersuchungen über *Aminosäuren*, *Eiweiss* und *Toxine*. Zuerst verfolgte *Karrer* an Hand von Rotationsdispersionskurven die *Waldensche Umkehrung* von  $\alpha$ -Aminosäuren. Dies führte ihn in zahlreichen Arbeiten zur Abklärung der Konfiguration der natürlichen Aminosäuren aus dem Albumin-Eiweiss. Bereits hatte *Emil Fischer* bewiesen, dass natürliches Alanin, Serin und Cystein derselben sterischen Reihe angehören, die man heute als L-Reihe bezeichnet. *Karrer* gelang es nun durch chemische Verknüpfungen ohne Berührung des asymmetrischen Kohlenstoffatoms diesen Nachweis auch für ein gutes Dutzend weiterer natürlicher Aminosäuren sowie für das Alkaloid Nicotin zu leisten. – In anderen Abhandlungen wurde die Reduktion von Aminosäure-estern mit Natrium und Alkohol zu den entsprechenden Aminoalkoholen beschrieben. Durch ihre Veresterung mit *p*-Aminobenzoesäure erhält man bekanntlich Lokalanaesthetica. Im basischen Ester des N-Diäthylleucinols wurde das Panthesin<sup>®</sup> gewonnen, das noch heute als Oberflächen-Anaestheticum Anwendung findet. – In diesem Zusammenhang ist ferner zu nennen die Untersuchung zweier toxischer Eiweisskörper, des Ricins und Crotins. Deren toxisches Prinzip wurde als sehr kleiner, mit dem variationsfähigen Protein verknüpfter Bruchteil des Wirkstoffes definiert.

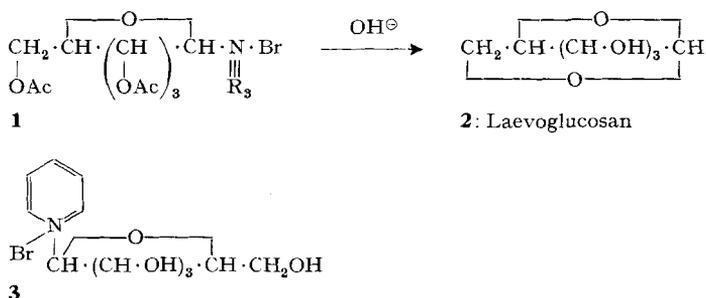
Schliesslich fallen in diese Jahre dann Arbeiten über *Glycerinphosphorsäuren* und *Lecithine*. Aus allen Lecithinen wurde ein Gemisch von meist überwiegend Glycerin- $\beta$ -phosphorsäure mit etwas  $\alpha$ -phosphorsäure erhalten und damit bewiesen, dass  $\alpha$ - und  $\beta$ -Lecithine existieren.

Schon aus dem Gesagten wird ersichtlich, dass *Karrer* sich hinfort mehr und mehr der Chemie der Naturstoffe zuwandte, als deren Altmeister er heute betrachtet werden darf. Erwähnen wir, der kurzen Besprechung der einzelnen Stoffklassen vorgreifend, einige Höhepunkte, die wir der rastlosen Forschungstätigkeit von *Karrer* verdanken oder an denen er massgeblich beteiligt war:

- 1930 Aufstellung der Lycopin- und Carotin-Formeln.
- 1931 Konstitutionsaufklärung des Vitamins A.
- 1935 Synthese von Riboflavin (Vitamin B<sub>2</sub>).
- 1938 Synthese von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tocopherol (Vitamine E).
- 1939 Isolierung des Vitamins K<sub>1</sub> (Phyllochinon).
- 1942 Aufklärung von Konstitution und Wirkungsmechanismus des Diphospho-pyridin-nucleotids (DPN<sup>⊕</sup> oder NAD<sup>⊕</sup>), sowie
- 1950 Totalsynthese von Carotinoiden.

**Kohlenhydrate.** – Diese Stoffklasse war eines der drei Hauptarbeitsgebiete *Karrer's* während den ersten zwei Dezennien seiner Zürcher Tätigkeit. Schon in Frankfurt hat er aber Untersuchungen über *einfachere Zuckerderivate*, insbesondere

*Glucoside* aufgenommen. Bei der Umsetzung der Silbersalze von aromatischen *o*-Hydroxy- oder *o*-Amino-carbonsäuren bzw. von aliphatischen  $\alpha$ -Hydroxy-carbonsäuren mit Acetobromglucose wurden neben den zu erwartenden Acetylglucoseestern die acetylierten Glucosidsäuren und in einzelnen Fällen auch die Disubstitutionsprodukte erhalten. Mit dieser neuen Darstellungsweise gewann *Karrer* eine grosse Zahl neuer Glucoside, von denen einzelne mit Naturstoffen identisch oder nahe verwandt waren. Da von gewissen Racematen, wie dem *d, l*-mandelsauren Silber, sich nur der eine Antipode umsetzt, war damit auch eine elegante Methode zur Racematspaltung gegeben.



In der Einwirkung von tertiären Aminen auf Acetobromzucker und der alkalischen Spaltung der entstehenden acetylierten Zucker-tertiär-ammoniumbromide (1) wurde eine gute allgemeine Methode zur Herstellung von sonst durch Erhitzen gewonnenen Anhydrozuckern wie Laevoglucosan (2) aufgefunden. Durch saure Verseifung der aus Pyridin und Acetobromglucose entstehenden acetylierten Verbindung zum freien Glucosido-pyridiniumbromid (3) wurde bereits 1924 der Prototyp einer Stoffklasse gewonnen, zu der die Mitte der 30er Jahre bearbeiteten Wasserstoff-übertragenden Wirkgruppen von gewissen Cofermenten gehören (vgl. p. 325).

Weitere Mitteilungen betrafen den Abbau von Zuckern mit Bleitetraacetat und insbesondere mit Perjodsäure und bildeten die Grundlage zur späteren Konstitutionsermittlung von Zucker-phosphorsäuren.

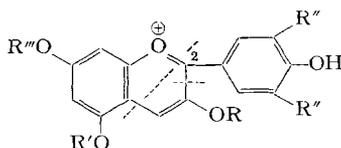
Mit den 20er Jahren setzten dann die Arbeiten über *Polysaccharide* ein, die *Karrer* bereits 1925 in einer Monographie «Polymere Kohlenhydrate» zusammengefasst hat. Manche der damaligen Schlussfolgerungen liessen sich allerdings später nicht mehr aufrechterhalten, so insbesondere die aus Molekulargewichtsbestimmungen der Methylierungsprodukte z. B. von *Stärke* abgeleitete Formulierung der Grundstoffe als assoziierte oder polymerisierte niedere Zuckeranhydride. Die experimentellen Befunde haben aber ihren Wert behalten und darüber hinaus an vielen Stellen die Forschung über Polysaccharide mächtig angefaht. Erwähnen wir hier den erstmals gelungenen enzymatischen Abbau nativer *Cellulose* mit zellfreien Fermenten, wie dem Pankreassaft der Weinbergschnecke. Aus diesen und ähnlichen kinetischen Versuchen, z. B. mit umgefällter oder mercerisierter Baumwolle und mit verschiedenen Kunstseiden, ergab sich der entscheidende Einfluss der micellaren Struktur der Oberfläche der Cellulosefaser für die enzymatische Abbaufähigkeit und damit eine interessante Parallele zu ihrer Anfärbbarkeit.

Interessant im Hinblick auf die Theorie der Färbevorgänge war ferner die Amidierung der Baumwolle. In partiell mit Toluolsulfonsäure veresterte Baumwolle, soge-

nanntes Immungarn, liessen sich nämlich mit Ammoniak oder Aminen Aminogruppen einführen. Dieses «Amingarn» ist mit sauren Farbstoffen ausgezeichnet anfärbbar, offensichtlich unter Salzbildung, die demnach auch beim Anfärben von Wolle und Seide mit ihren basischen Aminogruppen und sauren Carboxylen durch saure bzw. basische Farbstoffe anzunehmen war.

Auch chemische Abbaumethoden sind eingehend bearbeitet worden; aus *Lichenin* z. B. wurden so Cellobiose und Glucose, nicht hingegen andere Hexosen oder Ketosen erhalten. Diese Resultate zeigten, ähnlich denjenigen des enzymatischen Abbaus, die nahe chemische Verwandtschaft des Lichenins mit Cellulose auf. Nachdem auch die weite Verbreitung des Lichenins im Pflanzenreich nachgewiesen werden konnte, wurde für dieses Polysaccharid die Bezeichnung «Reserve-Cellulose» geprägt anstelle der früheren, irreführenden Benennung «Flechtenstärke». – Der erstmals gelungene fermentative Abbau von *Chitin* lieferte glatt N-Acetyl-glucosamin und damit den Nachweis, dass die Acetylgruppen am Stickstoff stehen. Aus Rotationsdispersionsmessungen ergab sich weiter, dass Glucosamin konfigurativ der D-Aminosäure-Reihe entspricht.

**Anthocyane und Flavonfarbstoffe.** – 1926 setzten *Karrers* Untersuchungen über die roten und blauen Blüten- und Beeren-Pigmente, die Anthocyane vom Typus **4a** ein. Diese Mono- oder Di-Glucoside leiten sich von den ebenfalls gefärbten Aglykonen, den Anthocyanidinen ab [**4b** = hydroxylierte und methoxylierte 2-Phenylbenzo-

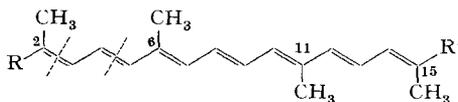


<b>4a:</b> Anthocyan	<b>4b:</b> Anthocyanidin
R = Zucker	R = R' = H
R' = H oder Zucker	R'' = H, OH oder OCH <sub>3</sub>
R'' = H, OH oder OCH <sub>3</sub>	R''' = H oder CH <sub>3</sub>
R''' = H oder CH <sub>3</sub>	

pyrylium-Salze]. Sie waren schon von *Willstätter* ab 1914 bearbeitet worden; parallel mit *Karrer* hat sich auch *R. Robinson* eingehend mit ihnen beschäftigt. *Karrer* stellte vorerst durch Umkristallisation, später auch durch Chromatographie fest, dass viele der von *Willstätter* beschriebenen Verbindungen Gemische waren. In der Behandlung der Anthocyanidine mit verdünntem Alkali oder mit Wasserstoffperoxid wurden neue Abbaumethoden aufgezeigt, die ohne Spaltung der 1–3 Methoxylgruppen zum phenolischen Bruchstück bzw. der Phenolcarbonsäure führen. Methyliert man alle freien Hydroxylgruppen eines Anthocyanins, spaltet dann den Zucker ab und behandelt nun dieses Anthocyanidin mit verdünntem Alkali, so lässt sich aus der Stellung der freien Hydroxylgruppen diejenige der ursprünglichen Glycosid-Reste ermitteln. Auf diese Weise wurde die Konstitution vieler solcher Pigmente eindeutig bestimmt und dabei nachgewiesen, dass einzelne im phenolischen Kern oder in der Zuckergruppe mit aromatischen Oxysäuren wie *p*-Hydroxycimtsäure verestert sind.

Die mit den Anthocyanen verwandten Flavonfarbstoffe – abgeleitet unter anderem vom 2-Phenylbenzo- $\gamma$ -pyron oder seinem 3-Hydroxy-Derivat, dem Flavonol – hat *Karrer* in seinen Arbeiten nur gelegentlich gestreift. So wurde z. B. ein Verfahren zur Überführung von Anthocyanidinen in Flavonolfarbstoffe aufgezeigt. Diese Untersuchungen haben dann aber zur eingehenden, grundlegenden Bearbeitung einer anderen Gruppe von gelben bis rotgelben Pflanzenfarbstoffen geführt, derjenigen der

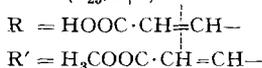
**Carotinoide**<sup>3)</sup>. – In mehr als 200 Publikationen, die sich auf 40 Jahre erstrecken, hat *Karrer* hierüber berichtet. Das Gebiet hat sich heute so ausgedehnt, dass gegen 300 natürliche Carotinoide mit erfasster Struktur bekannt sind. Ab 1927 wurde zuerst der Farbstoff des Safrans, das Crocin bzw. sein erstmals rein gewonnenes Aglycon, das *Crocetin* aufgeklärt, dann ab 1929 das *Bixin*, der Orleans-Farbstoff aus *Bixa orellana*.



**5a:** Crocetin ( $C_{20}, 7|^{-}$ )



**5b:** Bixin ( $C_{25}, 9|^{-}$ )<sup>4)</sup>



**5c:** Norbixin-dialdehyd



Diese Naturstoffe erwiesen sich als Polyen-dicarbonsäure-Derivate (**5a** bzw. **b**)<sup>4)</sup> mit 4 Methyl-Seitenketten und damit, was das ungesättigte System anbetrifft, als einfachere Analoge der später aufgeklärten Carotine und des davon abgeleiteten Vitamins A.

Überraschen musste damals, dass Verbindungen gemäss den Formeln **5a** und **b**, also durchgehend mit den Carboxylgruppen konjugierte Hepta- bzw. Nona-ene relativ stabil z. B. gegen Luftoxydation sind, während andererseits das durch Reduktion an den beiden Enden des ungesättigten Systems entstehende Dihydrocrocetin, in dem die beiden Carboxylgruppen aus der Konjugation herausgedrängt sind, sehr oxydabel ist; besonders aber das von *Karrer* am Crocetin erstmals ermittelte Bauprinzip, gemäss dem in diesen Substanzen die Isopren-Reste nicht durchwegs in gleichartiger «Kopf an Schwanz»-Verknüpfung vorliegen, sondern dass in ihrer Mitte zwei Isopren-Reste vielmehr «Schwanz an Schwanz» kondensiert sind. Diese Umstellung bewirkt, dass dort die Methylgruppen nicht in 1,5- sondern in 1,6-Stellung zueinander stehen und damit das ungesättigte aliphatische System symmetrisch aufgebaut ist.

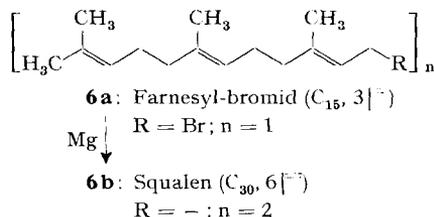
*Karrer* kam zu diesem Befund im wesentlichen durch Abbau des Perhydrocrocetins zum entsprechenden 6,11-Dimethyl-2,15-diketon sowie durch Totalsynthese des ersteren. Auch die perhydrierte, dem Bixin entsprechende Dicarbonsäure, das sogenannte Perhydronorbixin, wurde von *Karrer* einerseits totalsynthetisch gewonnen, und zwar auch aus Perhydrocrocetin, andererseits analog zum Tetramethyl-1,18-dial abgebaut; damit war die von *R. Kuhn* in Analogie zur symmetrischen Struktur von

<sup>3)</sup> S. u. a. *P. Karrer & E. Jucker*, «Carotinoide», Birkhäuser Basel 1948; *S. Liaaen-Jensen*, *Experientia* 26, 697 (1970); vgl. «Carotenoids», Birkhäuser Basel 1971, *O. Isler* ed., der diese Monographie dem Andenken an *Paul Karrer* widmet.

<sup>4)</sup> Die erst 30 Jahre später aufgeklärte Stereochemie ist hier nicht berücksichtigt. Bixin besitzt an der 14,15-Doppelbindung des Crocetins statt *trans*- die *cis*-Konfiguration (*Barber-Weedon*, 1961).

Crocetin, Squalen und Lycopin (s. unten) aufgestellte Bixin-Formel bewiesen. Später (1937) konnte *Karrer* durch vorsichtige Kaliumpermanganat-Oxydation des Bixins auch die unter Aufspaltung der ersten, zweiten bzw. dritten mit der freien Carboxylgruppe konjugierten Doppelbindung entstehenden Octa-, Hepta- bzw. Hexa-en-aldehyde erhalten.

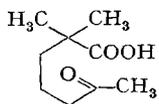
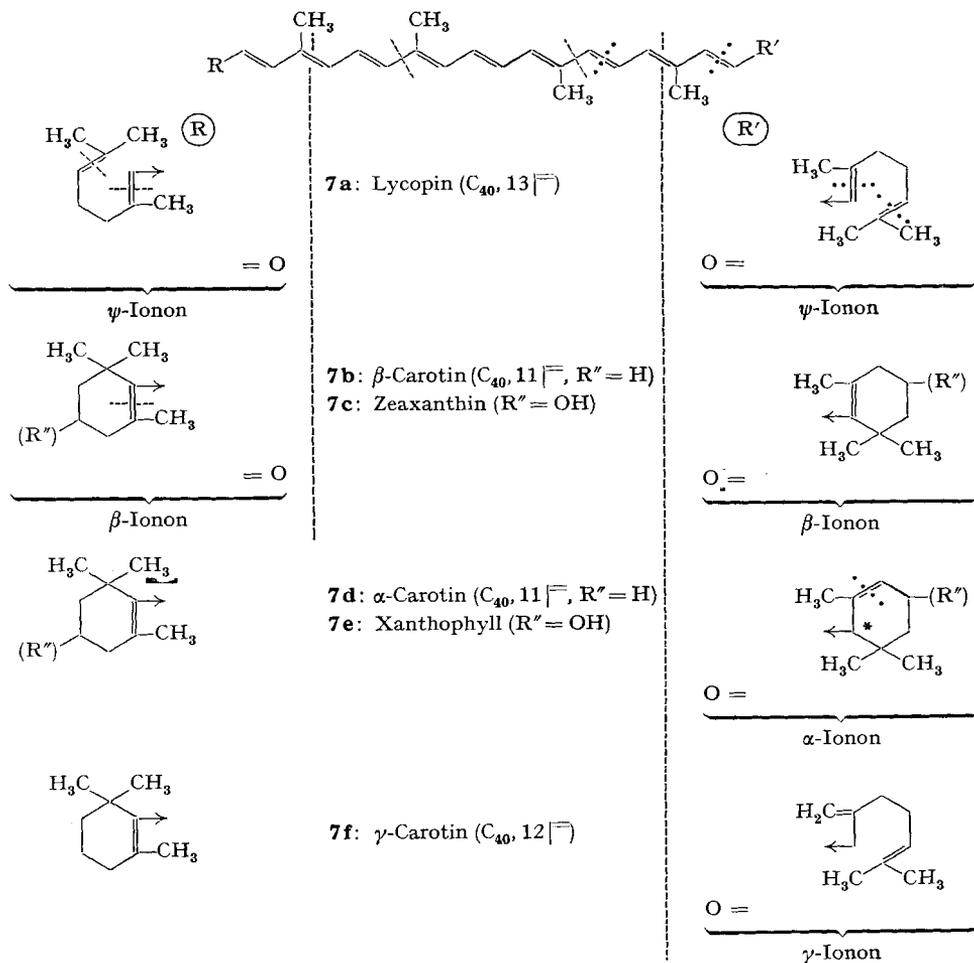
Für die Konstitutionsaufklärung der  $C_{40}$ -Kohlenwasserstoffe Lycopin und Carotin waren im weiteren die Arbeiten *Karrers* ab 1930 über den ungesättigten, aliphatischen Triterpen-Kohlenwasserstoff *Squalen* (**6b**) von Bedeutung. Sie ergaben, dass diese in grossen Mengen im unverseifbaren Anteil des Leberöls verschiedener Haifische vorkommende Verbindung auch wieder symmetrisch, und zwar aus 6 Isoprenresten



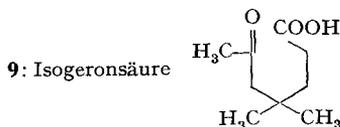
aufgebaut ist, ihre 6 *trans*-konfigurierten C-Doppelbindungen aber nicht konjugiert sind. Dies lehrte einmal die Totalsynthese eines aus partiell hydriertem Squalen durch Ozonabbau von *Heilbron* gewonnenen  $C_{19}$ -Ketons, besonders aber die Synthese von Squalen selbst; sie erfolgte durch Kopplung zweier Molekeln Farnesylbromid (**6a**). – Squalen bzw. sein 2,3-Epoxid wurden bekanntlich viel später als aliphatische Vorstufen in der Biogenese des tetracyclischen Triterpens Lanosterin und hieraus der Sterine wie Cholesterin, der Gallensäuren sowie der Keimdrüsen- und Nebennierenrinden-Hormone identifiziert.

Die unmittelbare Vorstufe der Carotine liegt in dem mit ihnen isomeren *Lycopin* (**7a**) vor, dem roten Farbstoff der Tomate, Hagebutte und vieler anderer reifer Früchte. Seine Konstitution als aliphatisches, wieder symmetrisch gebautes Octa-isoprenoid mit 11 konjugierten und 2 isolierten C-Doppelbindungen wurde bereits 1931 von *Karrer* sichergestellt und kurz darauf von *R. Kuhn* bestätigt. Wesentlich dabei waren die mit verschiedenen Oxydationsmethoden erhaltenen Abbau-Produkte. So wurden u. a. aus den sechs  $[-C(\text{CH}_3)=]$ -Gruppen sechs Molekeln Essigsäure, durch Aufspaltung der beiden endständigen Doppelbindungen gegen 2 Molekeln Aceton und durch Aufspaltung der zweiten Doppelbindungen von beiden Molekelenden her einerseits ein Methylheptenon, andererseits als Mittelstück der Norbixin-dialdehyd (**5c**) erhalten (vgl. auch *R. Kuhn*, 1932). Die Struktur hat *Karrer* durch Totalsynthese des Perhydrolycopins und schliesslich 1950 des Lycopins selbst, ausgehend von  $\psi$ -Ionon verifiziert.

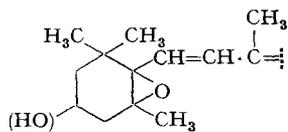
Seit 1929 wandte sich *Karrer* dann intensiv dem *Carotin* zu, dem Pigment, das bereits 100 Jahre vorher aus gelben Rüben gewonnen worden war, aber auch in manchen anderen pflanzlichen und selbst tierischen Materialien vorkommt. Praktisch gleichzeitig mit *R. Kuhn* gelang ihm mit chromatographischen Methoden die Auftrennung des Rüben-Farbstoffes in das stark überwiegende, optisch inaktive  $\beta$ -Carotin (**7b**) und das optisch aktive  $\alpha$ -Carotin (**7d**). Die Konstitutionsermittlung beruhte auch hier wieder auf mannigfachen oxydativen Abbaumethoden, u. a. dem Ozonabbau; er lieferte pro Mol.  $\beta$ -Carotin mehr Geronsäure (**8**) als aus  $\beta$ -Ionon entsteht, aus  $\alpha$ -Carotin



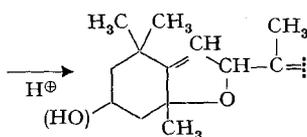
**8:** Geronsäure



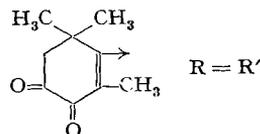
**9:** Isogéronsäure



**10**



**11**



**12:** Astacin

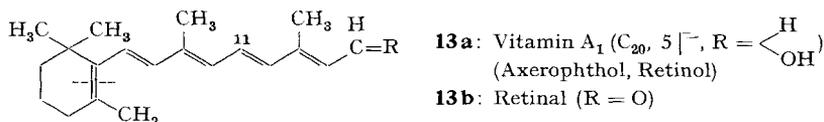
neben **8** die Isogeronsäure (**9**). Aus diesen und anderen Befunden wurde 1931 für  $\beta$ -Carotin die Struktur **7b** eines Cyclisierungsproduktes von Lycopin ermittelt, 1933 diejenige für  $\alpha$ -Carotin (**7d**), das sich nur am einen Ende vom  $\beta$ -Ionon, am anderen Ende aber vom  $\alpha$ -Ionon ableitet. Aus  $\beta$ -Carotin sind dann später mit Permanganat, ähnlich wie beim Bixin und Lycopin, die entsprechenden, hier cycloaliphatischen Aldehyde mit noch 7 bzw. 9 konjugierten C-Doppelbindungen erhalten und diese zu den primären Alkoholen reduziert worden. Als Homologe des Vitamins A (vgl. p. 322) besitzen sie gute Vitamin-Wirkung. 1950 schliesslich hat *Karrer* mit *C. Eugster* das  $\beta$ -Carotin (und ähnlich auch andere Carotine) durch Aufbau vom  $\beta$ -Ionon her zum  $C_{16}$ -Bruchstück und Kondensation von zwei solchen Resten mit dem  $C_8$ -Mittelteil der Molekel synthetisiert (vgl. die Synthesen von *H. H. Inhoffen* sowie *O. Isler*). Mit speziellen Synthesemethoden liess sich 1953/54 auch ein  $\beta$ -Carotin und Lycopin erhalten, in dem jeweils einzelne der in diesen Naturstoffen durchwegs *trans*-konfigurierten aliphatischen Doppelbindungen in der sterisch gehinderten, unstabileren *cis*-Konfiguration vorliegen. – Neuerdings sind in Carotinoiden auch allenisch angeordnete Kohlenstoff-Doppelbindungen nachgewiesen worden (*Weedon*, 1966–69), u. a. in dem von *Karrer* 1931 isolierten und dann eingehend bearbeiteten Fucoxanthin aus Braunalgen.

Auf Grund des symmetrischen Mittelteils der Carotinoide, des Squalens und anderer Isoprenoide hat *Karrer* bereits 1930 die Auffassung vertreten, dass die Biosynthese dieser Naturstoffe durch Kondensation zweier Molekelhälften erfolgt und dass Lycopin schliesslich, analog wie  $\psi$ -Ionon in  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ionon, durch Ringschluss in  $\alpha$ - und  $\beta$ -Carotin [oder das 1933 von *R. Kuhn* aufgefundene  $\gamma$ -Carotin (**7f**)] übergeht.

Von den Carotinen leiten sich durch Substitution mit Hydroxyl- oder Methoxyl-Gruppen die *Phytoxanthine* ab, wie Zeaxanthin (**7c**) oder Xanthophyll (**7e**), deren Bearbeitung wir ganz überwiegend ebenfalls *Karrer* verdanken, auf die wir hier aber nicht näher eingehen können. Erwähnt seien lediglich noch spezielle Phyttoxanthine, die ausser dem hydroxylierten  $\beta$ -Ionon-Ring einen nur fünfgliedrigen Hydroxy-trimethyl-cyclopentan-Ring enthalten und nach *Karrer* (1960/61) u. a. im *Capsanthin* aus Paprika vorliegen. – Interessant sind weiter besonders auch die Carotin- und Xanthophyll-*Epoxyde* (**10**), in denen die Ring-Doppelbindung des  $\beta$ -Ionons epoxidiert ist. Sie wurden zuerst chemisch gewonnen; mit Spuren von Säure gehen sie leicht in Dihydrofuran-Derivate (**11**) über. Überraschend fanden sich die beiden Typen **10** und **11** auch stark verbreitet im Pflanzenreich vor. – Ein neuer Typus von Carotinoiden wurde von *Karrer* 1935 in dem zuerst von *R. Kuhn* aus Hummerschalen rein gewonnenen *Astacin* nachgewiesen. Es stellt ein Tetraoxo- $\beta$ -carotin dar mit je zwei zu den endständigen Doppelbindungen konjugierten Ketogruppen (**12**). Letztere entstehen offenbar bei der Isolierung durch Oxydation sekundärer Carbinolgruppen (*R. Kuhn*). – Schliesslich hat *Karrer* auch *bakterielle Carotinoide* bearbeitet, insbesondere solche aus Purpurbakterien, ein Gebiet das in späteren Jahren eine grosse Ausdehnung erlangen sollte und u. a. zur Isolierung von  $C_{50}$ -Carotinoiden geführt hat (*S. Liaaen-Jensen*).

**Vitamin A.** – Zum Zeitpunkt als *Karrer* mit seinen Carotinoid-Arbeiten begann, gelang es von *Euler* Wachstumseffekte, die *Steenbock* früher mit Pflanzenextrakten erhalten hatte, nun mit Carotin zu erzielen. Dies führte zu einer engen Zusammenarbeit der beiden Institute in Zürich, wo *Karrer* die chemische Bearbeitung übernahm, und in Stockholm, wo die Präparate biologisch geprüft wurden. Aus dem Vergleich

der verschiedenen Carotinoide mit hochgereinigten Heilbuttertran-Fractionen ergab sich 1929–1931, dass nur Carotinoide mit unsubstituiertem  $\beta$ -Ionon-Rest wirksam sind, dass aber Carotin die Wirksamkeit der besten Leber-Konzentrate nicht erreicht. Die chromatographische Reinigung der letzteren führte schliesslich zu einem praktisch einheitlichen Präparat von Vitamin A oder, wie *Karrer* es benannte, Axerophthol, das allerdings erst 1940 von anderen Forschern in zwei *cis-trans*-isomeren Formen kristallisiert werden konnte. Es erwies sich als primärer Alkohol mit 5 konjugierten Kohlenstoff-Doppelbindungen und lieferte bei der Ozonolyse, wie *Karrer* schreibt «in einem denkwürdigen Augenblick, den ich nie vergessen werde», Geronsäure (8). Damit war der nahe Zusammenhang mit  $\beta$ -Carotin (7b) gegeben. Als erste Konstitutions-Aufklärung eines Vitamins überhaupt kam *Karrer* so 1931 zu Formel



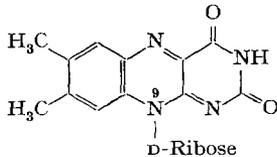
**13a** für die später Vitamin A<sub>1</sub> oder auch Retinol genannte, an den Doppelbindungen durchwegs *trans*-konfigurierte Verbindung. Die Struktur wurde durch *Karrers* Synthese der Perhydro-Verbindung (1933) sowie später des Vitamins selbst (u. a. *O. Isler*, 1947), beide ausgehend von  $\beta$ -Ionon, erhärtet. Axerophthol ist also ein Spaltprodukt des «Provitamins»  $\beta$ -Carotin. Aus seiner Formel erklärt sich auch von *Eulers* Befund (1931), dass  $\alpha$ -Carotin (7d), das nur *einen*  $\beta$ -Ionon-Ring enthält, nur die halbe Vitamin A-Wirkung von  $\beta$ -Carotin besitzt. Durch Synthese von Modellsubstanzen zeigte *Karrer* ferner, dass die Seitenkette mindestens so lang sein muss wie in **13**, soll die Verbindung wirksam sein. Gewisse niedrige Analoge erwiesen sich nämlich als wirkungslos, höhere Homologe hingegen als vorzüglich wirksam. – 1933 hat dann *G. Wald* in *Karrers* Institut zum ersten Mal Vitamin A<sub>1</sub> aus der Retina von Rinderaugen isoliert. Dies führte ihn sowie *Ball* 1948–1953 schliesslich zum Nachweis, dass der entsprechende Aldehyd **13b**, das *Retinal*, sowie sein Stereoisomeres mit 11,12-*cis*-Konfiguration in Verbindung mit einer Eiweisskomponente entscheidend am biochemischen Geschehen beim Sehvorgang in der Retina beteiligt sind.

Nach diesen Erfolgen auf dem Vitamin-A-Gebiet bearbeitete *Karrer* ab 1937 vornehmlich

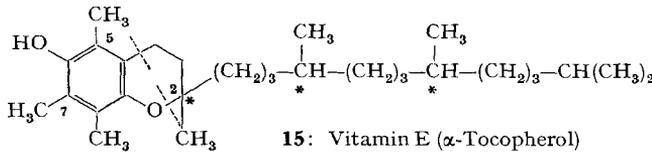
**andere Vitamine**, auf die wir hier nur kurz eingehen können. So auf den heute *Riboflavin*, damals Lactoflavin genannten gelben, fluoreszierenden und stark lichtempfindlichen, im Tier- und Pflanzenreich weit verbreiteten Wachstums- und Anti-Dermatitis-Faktor aus dem Komplex der wasserlöslichen *Vitamine B<sub>2</sub>*. Kurz zuvor (1933) hatte *R. Kuhn* die Verbindung u. a. aus Milch isoliert (in der sie im Gegensatz zu den meisten anderen natürlichen Quellen in freier Form vorkommt), sie als Vitamin erkannt und als Bestandteil der Wirkgruppe von *Warburgs* sogenanntem alten gelben Oxydations-Coferment (1932)<sup>5)</sup> aus Hefe angesprochen. Heute ist sie als Redoxsystem einer ganzen Gruppe von Enzymen, den Flavoproteinen, bekannt. Nach-

<sup>5)</sup> Viel später haben *Karrer-Viscontini* auch eine neue, gute Synthese dieses Riboflavin-5'-phosphorsäureesters, also eines Flavin-mononucleotids ausgearbeitet, das mit dem spezifischen Protein aktives gelbes Enzym liefert.

dem *Karrer* 12 Gramm des Vitamins aus 110 Tonnen frischer Molke gewonnen hatte, wurde in einem Wettlauf mit *R. Kuhn* die chemische Bearbeitung<sup>6)</sup> aufgenommen. Dabei gelang *Karrer* 1935 die erste Totalsynthese und damit der endgültige Beweis für die Konstitution und Konfiguration dieses Dimethyl-D-ribityl-isoalloxazins (**14**), 1936 dann auch eine technische Synthese. Daneben wurde eine ganze Reihe weiterer Fla-



**14:** Vitamin B<sub>2</sub>  
(Riboflavin, Lactoflavin)



**15:** Vitamin E ( $\alpha$ -Tocopherol)

vinfarbstoffe gewonnen, von denen einige mit veränderter Substitution des Benzolringes, aber unverändertem D-Ribose-Zuckerrest in 9-Stellung gute Vitamin-Wirkung besitzen.

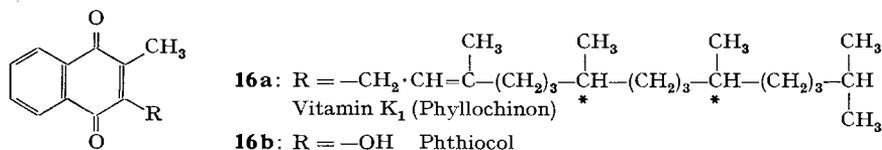
1937 begannen *Karrers* Arbeiten über das Antisterilitäts-Vitamin *E* aus Weizenkeimöl, das 1936 isoliert worden war, und damit seine Arbeiten über die *Tocopherole*. Auch auf diesem Feld war er nicht allein, hatte aber nach seinen Worten, ähnlich wie beim Riboflavin «das Glück (bereits 1938) eine einfache Synthese aufzufinden, die nicht nur eine Bestätigung der (von *Fernholz* sowie *Karrer*) vorgeschlagenen Konstitutionsformel lieferte, sondern sich auch für die technische Herstellung eignete». Die Synthese des weitverbreiteten  $\alpha$ -Tocopherols (**15**) beruhte auf der Kondensation des entsprechenden Trimethylhydrochinons mit dem Tetra-isoprenoid-Rest des natürlichen Phytols, einem pflanzlichen primären Allylalkohol. Diese Synthese entspricht wohl auch der Biogenese des Vitamins. Dass das Syntheseprodukt<sup>7)</sup> ein im aromatischen Ring trimethyliertes Hydroxychroman-Derivat darstellt, ergab sich aus der von *Karrer* eingehend studierten Oxydation von **15**, die über das hydrolytisch entstehende Hydrochinon-Derivat zum Chinon mit tertiärem Hydroxyl an C(2) führte. Infolge dieser leichten Oxydierbarkeit ist Tocopherol ein starkes, auch technisch verwendetes Antioxydans. Die ebenfalls natürlich vorkommenden  $\beta$ - und  $\gamma$ -Tocopherole unterscheiden sich von der  $\alpha$ -Verbindung nur durch den Verlust der 7- bzw. 5-ständigen Methylgruppe. Als Vitamine sind sie weniger wirksam als das  $\alpha$ -Tocopherol, ebenso viele andere Analoge, die *Karrer* mit seiner variationsfähigen Synthese gewonnen hat. Dagegen übertrifft  $\gamma$ -Tocopherol die  $\alpha$ -Verbindung bei weitem als Antioxydans, so dass ein Zusammenhang der beiden Wirkungsqualitäten fraglich ist.

Ein ähnliches Bauprinzip, nämlich Kondensation eines Chinons, und zwar des 2-Methylnaphthochinons, in 3-Stellung mit dem Phytolrest, liegt in dem antihaemorrhagischen *Vitamin K<sub>1</sub>*, dem *Phyllochinon* vor. Diesen 1939 von *Dam* in grünen

6) Übersichten: *P. Karrer*, Festschrift *E. Ch. Bavel*, Basel 1936; *Ergebn. Vitamin- und Hormonforsch.* 2, 381 (1939).

7) Razemisch an C(2) im Gegensatz zum dort einheitlich konfigurierten Naturstoff.

Pflanzen nachgewiesenen, sehr lichtempfindlichen Faktor isolierten *Karrer* und *Dam* mittels chromatographischer Methoden im Jahre 1939 aus Alfalfa. Dabei war neben dem langwierigen Tierversuch das von ihnen aufgefundene charakteristische UV.-Absorptionsspektrum wegleitend. Letzteres wurde von *Almquist* als sehr ähnlich gefunden mit demjenigen von Phthiocol (**16b**), einem in Tuberkelbacillen vorkommen-



den Naphthochinon-Derivat, das dann ebenfalls geringe Vitamin-K-Wirkung zeigte. Dies führte noch im selben Jahr durch *Doisy* zur Konstitutionsaufklärung des Vitamins als 2-Methyl-3-phytyl-naphthochinon (**16a**) sowie zu seiner Synthese durch *Fieser*.

*Karrer* hat im weiteren mit neuen Synthesemethoden eine Reihe von Analog<sup>8)</sup> hergestellt, deren biologische Wirksamkeit aber nicht an diejenige von K<sub>1</sub> heranreichte. Letzteres wird lediglich durch einige einfache Naphthochinon-Abkömmlinge, wie das genannte 2-Methyl-Derivat übertroffen, das *in vivo* offenbar in das Vitamin K<sub>2</sub> übergeht. Die korrekte Formel von K<sub>2</sub> mit einer Hexa-isoprenoid- nämlich der Di-farnesyl-Seitenkette hat *Karrer* 1940 vorgeschlagen.

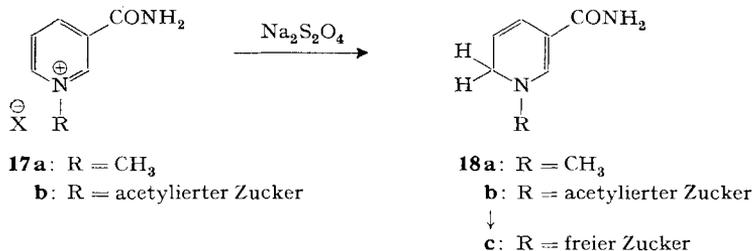
**Modellversuche für Wasserstoff-übertragende Cofermente** (1,2-Dihydropyridinverbindungen). – Im Zusammenhang mit *Karrers* Arbeiten über das Vitamin Riboflavin, ein Baustein des alten gelben Coferments, stehen seine Untersuchungen über andere Wasserstoff-übertragende Cofermente, die besonders in der Atmungskette eingreifen. *Otto Warburg* hatte festgestellt, dass die *Codehydrase II* – die ebenso wie die *Codehydrase I* die Wirkungsgruppe zahlreicher Dehydrogenasen darstellt<sup>9)</sup> – aus Nicotinsäureamid, Adenin, 2 Mol. Pentose und 3 Mol. Phosphorsäure zusammengesetzt ist. Nach heutiger Terminologie ist sie also ein Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat (NADP<sup>⊕</sup>) bzw. ein Triphosphopyridin-nucleotid (TPN<sup>⊕</sup>). Da *Warburg* richtig vermutete, dass die Wasserstoff-übertragende Fähigkeit mit dem Gehalt an dem später als Vitamin des B<sub>2</sub>-Komplexes aufgefundenen Nicotinamid zusammenhänge, wandte er sich 1935 an *Karrer* mit dem Vorschlag, diese Hypothese gemeinsam abzuklären.

*Karrer* synthetisierte eine grosse Zahl von Modellsubstanzen, deren Reduzierbarkeit anfänglich *Warburg*, später dann, als die beiden Forscher weniger gut harmonierten, *Karrer* selbst untersuchte. Die Ergebnisse wurden in Dutzenden von Arbeiten bis Ende der 40er Jahre veröffentlicht. Von den ersten Analog<sup>en</sup> (1936) lieferte nur das Nicotinsäureamid-jodmethylat (**17a**: X = J) mit Hydrosulfit ein Reduktionsprodukt, das sich spektral wie die reduzierte *Codehydrase II* (NADPH) verhielt. Es gelang *Karrer* die Verbindung zu fassen und als sehr stark reduzierendes 1,2-Dihydro-Derivat **18a** aufzuklären. Nach diesen Ergebnissen vermutete er, dass in der *Codehydrase II* und auch in der *v. Eulerschen Cozymase* (*Codehydrase I*, NAD<sup>⊕</sup> oder DPN<sup>⊕</sup>) eine

<sup>8)</sup> Übersicht: *P. Karrer*, Schweiz. med. Wochr. 70, 185 (1940).

<sup>9)</sup> Übersicht: *P. Karrer*, Schweiz. Zeitschr. Pathol. Bakteriol. 7, 303 (1944).

der beiden Pentosen am Pyridin-Stickstoff sitze und dass sich die biologische Reduktion an dieser quartären Gruppe abspiele. Von solchen Modellsubstanzen mit einem Zuckerrest am Stickstoff sowie mit und ohne Carbonsäureamid- oder -estergruppe zeigten erstere (**18c**), die aus **17b** über **18b** gewonnen wurden, in der Tat analoge Eigenschaften wie die reduzierten Codehydrasen. Von den 3 stellungsisomeren Pyri-



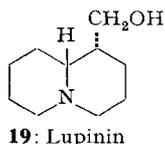
dincarbonsäure-amiden konnte lediglich an Nicotinsäureamid Acetobromglucose addiert werden (zu **17b**). Manche andere quartäre Salze liessen sich zwar herstellen aber nicht mit Hydrosulfit reduzieren, so dass die Teilformel **18c** für die reduzierten Codehydrasen immer wahrscheinlicher wurde. – Andere Synthesen von Dihydropyridinen z. B. nach der *Hantzsch*-Methode hat *Karrer* auch noch bis 1957/58 bearbeitet.

Im weiteren befasste sich *Karrer* besonders mit der Konstitution der Cozymase von *v. Euler* (1931). Es gelang ihm zusammen mit diesem Forscher 1936 die Stellung der Phosphorsäure an der primären Carbinolgruppe des Zuckers zu bestimmen und 1942 den Zucker als D-Ribose zu identifizieren. Dies hat noch im selben Jahr zur vollständigen Formulierung von NAD<sup>⊕</sup> durch *v. Euler* geführt, sowie 1953 zu derjenigen ihres zusätzlich mit Phosphorsäure veresterten Derivates, des NADP<sup>⊕</sup>.

Die Arbeiten von *Karrer* lieferten also den Schlüssel zur Aufklärung der Konstitution dieser beiden wichtigen Cofermente und besonders zum Verständnis ihres neuartigen Wirkungsmechanismus, bei dem die quartäre Pyridin-Gruppe zum Dihydroderivat reduziert wird, das seinerseits den aufgenommenen Wasserstoff leicht an andere reduzierbare Substanzen weitergibt, insbesondere auch an die reduzierbare Riboflavin-phosphorsäure-Gruppe der gelben Fermente.

In späteren Jahren synthetisierte *Karrer* auch *andere Cofermente*, so die Cocarboxylase (Thiamin-pyrophosphat) und die Co-Decarboxylase (Pyridoxal-5'-phosphorsäureester), also vom Vitamin B<sub>1</sub> bzw. B<sub>6</sub> abgeleitete Verbindungen.

**Alkaloide.** – *Karrer* hat sich während seiner ganzen Forschertätigkeit immer wieder mit pflanzlichen Alkaloiden beschäftigt<sup>10)</sup>. Erinnern wir nur an seine Untersuchungen über Alkaloide des Mohngewächses *Chelidonium* (1917–1921) und der Brechwurzel (1916–1950), im weiteren an die Arbeiten (1928–1930) über *Lupinenalkaloide*, die be-

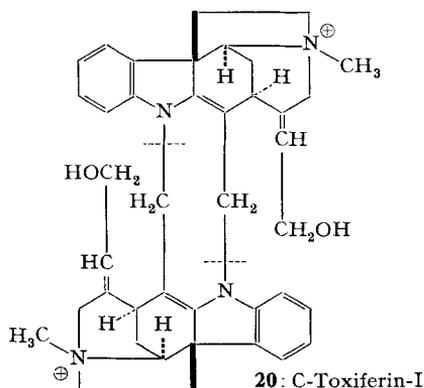


<sup>10)</sup> Übersicht: *E. Schlittler*, *Experientia* 25, 1229 (1969).

reits im letzten Jahrhundert in Lupinenarten, später dann auch in anderen Pflanzenfamilien entdeckt wurden. Aus dem Resultat von Abbaureaktionen am Lupinin (19) schloss er auf das Vorliegen des neuartigen Chinolizidin-Gerüsts, eine Formulierung, die 1937 von *Clemo* durch Synthese bestätigt wurde. Damit verwandte Strukturen besitzen auch das antiarrhythmisch wirkende Spartein und das Lupanin, um die sich *Karrer* ebenfalls bemühte.

Ab 1926 folgen dann Arbeiten über *Indolalkaloide*, zuerst zur Konstitutionsermittlung des Corynantheins aus *Corynanthe johimbe*, Arbeiten, die sich bis in die 50er Jahre erstrecken. Auf breiter Basis wurden schliesslich als letztes grosses Arbeitsgebiet *Karrers*, etwa ab 1945, zusammen mit *H. Schmid* die *Alkaloide aus Calebassen-Curare und Strychnos-Rinde* angegangen<sup>11)</sup>. Diese gehören einerseits zu den stärksten bekannten Pfeilgiften, die die Eingeborenen Südamerikas aus Rinden und Wurzeln von *Strychnos*-Arten gewinnen; andererseits finden Vertreter dieser Körperklasse wegen ihrer charakteristischen erschlaffenden Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur Anwendung als Adjuvantien bei der Narkose. Leider lassen sich die kunstvollen Isolierungen, die ausserordentlich komplizierten chemischen Strukturaufklärungen und Synthesen, die in etwa 60 Publikationen beschrieben wurden und den Höhepunkt von *Karrers* Alkaloidarbeiten darstellen, hier nicht adäquat zusammenfassen; selbst ein Fachmann wie *E. Schlittler* muss feststellen, dass «das ungeheure Tatsachenmaterial, die Probleme von unerhörter Schwierigkeit kaum übersehbar sind.»

Über 50 neue Alkaloide, tertiäre und quartäre vom Indol abgeleitete Basen, hat *Karrer* mit seinen Arbeitsgruppen in den genannten pflanzlichen Materialien entdeckt, mit Hilfe perfektionierter Trennverfahren in reiner Form isoliert und viele von ihnen konstitutionell aufgeklärt und sogar synthetisiert. Damit konnten die Zweckmässigsten unter ihnen Eingang in den Arzneimittelschatz finden. Die Verbindungen mit starker Curare-Wirkung erwiesen sich mit ihren 40 Kohlenstoff- und 4 Stickstoff-Atomen als Dimere einfacherer Typen, wie sie *H. Wieland* z.B. beim Abbau des Strychnins erhalten hatte. Um wenigstens einen Begriff von der Kompliziertheit solcher Molekeln zu geben, sei hier die von *Karrer, Schmid & Bernauer* (1961) aufgeklärte



<sup>11)</sup> Übersichten: *P. Karrer*, *J. Pharm. & Pharmacol.* 8, 161 (1956); *Accad. Naz. dei Lincei, Sostanze naturali* 1958, 97; *P. Karrer, H. Schmid & P. Waser*, *Il Farmaco*, Ed. Scient. 15, 126 (1960); *K. Bernauer*, *Fortschr. Chemie organ. Naturstoffe* 17, 183 (1959); *Planta Medica* 9, 340 (1961).

Struktur und Konfiguration eines der wichtigsten dieser Calebassen-Alkaloide angeführt, diejenige des C-Toxiferins-I (20), das *Wieland* 1941 in *Strychnos toxifera* entdeckt und *Karrer* 1947 aus Calebassen-Curare isoliert hatte. An ihr ist auch das Prinzip der ersten Partialsynthese aus zwei  $C_{20}N_2$ -Bruchstücken ersichtlich (*Karrer* 1959). – Auch Indolalkaloide aus vielen anderen Pflanzen-Gattungen wurden in den letzten Jahren von *Karriers* Institut erfolgreich bearbeitet.

In seiner Abschiedsvorlesung (1959) hat Professor *Karrer* auf die Bedeutung der Chemie für die Volkswirtschaft hingewiesen. Er fuhr dann fort: «Die Chemie verfolgt aber unablässig auch etwas, das dem Menschen besonders naheliegt, für ihn noch wichtiger ist als selbst die Erforschung des Weltalls: Das Problem der Lebensvorgänge an sich. Es ist ein Privileg, dass ich an der wunderbaren Entwicklung der vergangenen vier Jahrzehnte teilnehmen konnte». Dem darf man beifügen, dass *Karrer* an dieser Entwicklung nicht nur teilnahm, sondern sie massgeblich geformt hat.

---

### 34. Herr Professor Dr. Albert Wettstein

#### Zum 65. Geburtstag

von T. Reichstein

(22. XII. 71)

Am 3. März feiert Herr Prof. *Albert Wettstein* seinen 65. Geburtstag. Viele seiner Freunde, Kollegen und engeren Mitarbeitern möchten ihm zu diesem Anlass durch Widmung von Arbeiten ihren Dank abstaten und ihre Verbundenheit mit ihm zum Ausdruck bringen. Der Unterzeichnete hatte vor allem in den Jahren 1952–1960 die Möglichkeit, mit ihm und seiner Arbeitsgruppe in der *CIBA* auf dem Gebiet des Aldosterons direkt zusammenarbeiten zu können; er hat diese Zeit in bester Erinnerung und freut sich daher, hier die Arbeiten des Jubilars kurz zusammenfassen zu können. Zunächst sei sein Lebenslauf in Stichworten gegeben:

*Lebenslauf*: Geboren 3. 3. 1907 als Bürger von Weinigen (Thurgau) und Basel. Mittelschule: Kantonales Realgymnasium Zürich. Maturität 1925. Studium: Universität Zürich, Dissertation und Privatassistent bei *Paul Karrer*, Dr. phil. 1930.

*Industrielle Laufbahn*: *CIBA-Aktiengesellschaft* Basel, Forschungschemiker 1931. Gruppenleiter und Prokurist 1942. Vice-Direktor 1946, stellvertr. Direktor 1950, ord. Direktor 1955. Mitglied des Direktionskomitees, verantwortlich für Forschung, Entwicklung und Produktion der pharmazeutischen Abteilung 1957–1964. Mitglied des Engeren Ausschusses des Verwaltungsrats 1964–1970 und seither Mitglied des Verwaltungsrats der *CIBA-GEIGY AG*. Ferner Mitglied oder Vorsitzender von Verwaltungsräten verschiedener Tochtergesellschaften in Grossbritannien, USA, Kanada, Italien, Ägypten und Indien.

*Albert Wettstein* gehört noch zu den Vertretern der chemischen Wissenschaften in der Schweiz, die es fertigbrachten, wissenschaftliche Forschung an vorderster Front mit führender industrieller Tätigkeit zu verbinden. Es waren Männer gleicher oder