

Der Forscher Leopold Ruzicka als Erfinder

Günther Ohloff

Firmenich SA, Genève

Über Leben und Werk von *Leopold Ruzicka* (Bild 1)^[1] ist bereits viel berichtet worden^[2]. Beides, untrennbar voneinander, können wir präzise nachzeichnen. Er selber hat in hohem Masse zu dieser Transparenz beigetragen. So zieht sein wissenschaftliches Werk in bewundernswerter Prägnanz auch heute noch den Leser in seinen Bann, und die faszinierende Fabulierkunst *Ruzickas* hat uns so viel von seinem facettenreichen Leben erfahren lassen.



der er 45 Jahre lang die Treue gehalten hat und für deren Wohlergehen er sich verantwortlich fühlte. Obwohl! experimentell schon lange nicht mehr tätig, erkannte er intuitiv, was brauchbar und was untauglich war, mit Lob und Tadel niemals geizend. So apostrophierte er einen etwas zu selbstbewussten Mitarbeiter coram publico als Pseudogenie, oder er kanzelte die nach seiner Ansicht zu spekulativen Konzepte als «Sonntagschemie» ab. In solchen Situationen wagte nur *Albert Eschenmoser* dem strengen Urteil des alten Herrn zu widersprechen. Auf die «Sonntagschemie» konterte er einmal mit der Frage: «Hat nicht jede originelle Idee dort ihren Ursprung?»^[3]

Aber schauen wir uns seinen Umgang mit der Industrie chronologisch an. Die persönlichen Beziehungen *Ruzickas* zur Industrie entsprangen am Anfang seiner wissenschaftlichen Karriere eher einer bitteren Notwendigkeit als dem Zufall oder gar seinem Wunsch. *Hermann Staudinger*, als Nachfolger von *Richard Willstätter* seit 1912 Professor an der ETH Zürich, kündigte seinem Assistenten *Ruzicka* alle Mit-

tel, auch jene für den Lebensunterhalt, nachdem dieser 1916 seinen Lehrer gebeten hatte, eigene wissenschaftliche Wege gehen zu dürfen. Wenn auch enttäuscht, so nahm *Ruzicka* dennoch die harte Herausforderung an. Hatte er doch zu viele eigene Ideen, die einer Verwirklichung harhten. Die Liebe zur Naturstoffchemie, die *Ruzicka* sein Leben lang nicht verlassen hat, wurzelte in der Zusammenarbeit mit *Staudinger*. Als Forschungsthema erhielt er – noch in Karlsruhe – die Analyse des dalmatinischen Insektenpulvers, mit dem Ziel, die molekulare Basis des biologisch aktiven Prinzips der Pyrethrumblüten aufzuklären. Wenn auch später geringfügige Strukturkorrekturen für die hochaktiven Insektizide vorgenommen werden mussten, so enthielt diese bereits 1916 fertiggestellte, aber mit grosser Verspätung publizierte Arbeit für die Naturstoffchemie zwei wichtige Erkenntnisse. Der Säureanteil der Pyrethrine bestand aus einem monoterpenoiden Cyclopropanderivat, der Chrysanthemumsäure, und im Pyrethrolon wurde erstmals ein substituiertes Cyclopentanderivat entdeckt (Bild 2)^[4].

Der somit glänzende Einstieg in die Terpenechemie hat *Ruzicka* sicherlich ermutigt, bei der Riechstoff-Industrie um finanzielle Hilfe nachzusuchen. 1916 kam es zu einem Vertragsabschluss mit der deutschen Firma Haarmann und Reimer^[5]. Die Synthese des Irons, das damals nach *Friedrich Tiemann* als ein doppelbindungsisomeres Jonon angesehen wurde^[6], sollte das erste Forschungsziel sein. Das Projekt führte zu keinem Erfolg, der Zweifel an der *Tiemannschen* Iron-Formel aber blieb^[7], doch das Vertragsverhältnis löste sich bald auf.

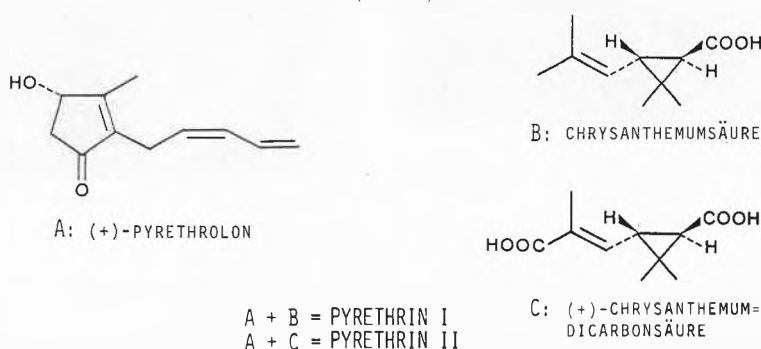
Auch der Versuch einer Chininsynthese im Auftrag der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, der späteren Ciba, scheiterte. Das gleiche Schicksal erfuhr die Zusammenarbeit mit einer auf dem Riechstoffgebiet tätigen Tochterfirma in Brugg. Diese endete sogar mit einem Fiasko. *Ruzicka* äusserte sich als 85jähriger dazu: «Die Rolle, die diese Episode in meinem Leben spielte, war sehr negativ»^[8].

Der erste Kontakt mit der Industrie war also ein eklatanter Misserfolg. *Ruzicka* jedoch machte das Beste daraus, er fertigte

1

Ein Aspekt seines Lebenswerks, über den ich hier berichten möchte, ist bisher kaum beleuchtet worden, nämlich *Ruzicka* als Vorbild für die industrielle Forschung, der prädestinierte Hochschullehrer als grosser Erfinder. Ich bin mir des Privilegs bewusst, während fast 15 Jahren *Ruzickas* Verhältnis zur Industrie aus unmittelbarer Nähe miterlebt zu haben. Bis kurz vor seinem Tode hat er regen Anteil an den Geschicken der Riechstoffforschung bei Firmenich in Genf genommen, einer Firma,

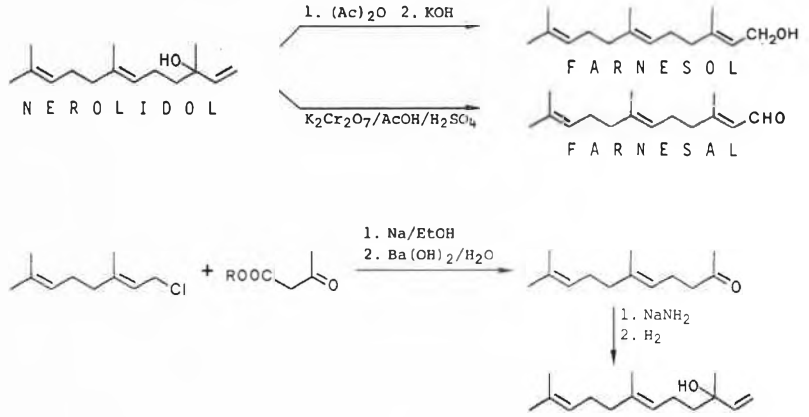
Insektentötende Stoffe I.
Über Isolierung und Konstitution des wirksamen Teiles
des dalmatinischen Insektenpulvers
von R. Staudinger und L. Ruzicka¹⁾.
(17. IV. 22)



2

eine Habilitationsschrift an und reichte diese 1918 mit Erfolg bei der ETH Zürich ein. Seinen Terpenarbeiten fügte er als Glanzlicht die Totalsynthese des racemischen Linalools (Bild 3)^[9] hinzu, welche bis heute das Modell für dessen grosstechnische Herstellung aus dem Methylheptenon geblieben ist. Eine Photographie aus jenen Jahren (Bild 4)^[10] lässt uns die Entschlossenheit Ruzickas spüren, sich allen widrigen Umständen zu widersetzen.

1920, Ruzicka war am finanziellen Tiefpunkt seiner Karriere angelangt, erschien als rettender Engel Philippe Chuit, der 25 Jahre zuvor und gemeinsam mit Martin Naef in Genf ein Riechstoff-Unternehmen gegründet hatte. Er lud Ruzicka zu einer Zusammenarbeit ein, obwohl dieser damals auf der wissenschaftlichen Szene noch kaum Fuss gefasst hatte. Die fünf bis dahin publizierten Experimentalarbeiten werden sicherlich nicht entscheidend für den mutigen Entschluss des Genfer Unternehmens gewesen sein. Ich glaube eher, dass eine in wissenschaftlichen Kreisen bis heute weitgehend unbekannte Arbeit einen gewissen Beitrag zu diesem Engagement geleistet hat: In einem Artikel der Chemiker-Zeitung zeigte Ruzicka^[11], in welcher kurzer Zeit er sich in ein neues Arbeitsgebiet vertiefen konnte. Erstmals macht er dort Rezeptoren für die Auslösung eines



5

Geruchsreizes verantwortlich, die er «Osmoceptoren» nannte. Damit nimmt er die Vorstellung der Chemorezeption vorweg, die Linus Pauling 26 Jahre später in der berühmt gewordenen Arbeit über «Molecular Architecture and Biological Reactions» so genial entwickeln sollte^[12].

Es kam Anfang 1921 zum Abschluss eines Vertrages^[13], mit dem Ruzicka für die nachfolgenden 35 Jahre die materielle Not vergessen konnte. Und was für ihn sicherlich noch wichtiger war, er hatte in Dr. Chuit einen kompetenten Chemiker^[14] als Gesprächspartner und gleichzeitig in Frédéric Firmenich, dem kaufmännischen Direktor der damals Naef et Cie. genannten Firma, einen väterlichen Freund gefunden. Beide erkannten in dem Forscher das aussergewöhnliche Talent, das vorher niemand zu fördern gewillt war. «Es begann nun die beste und angenehmste Periode meines chemischen Lebenswerkes», schreibt Ruzicka^[8] und stellte dieses Ereignis im persönlichen Gespräch stets als einen Glücksfall dar.

Im März 1921 wurden von beiden Seiten unabhängig die Themen der Zusammenarbeit gewählt, nämlich die Strukturaufklärung von Nerolidol, des Jasmons, der Irone sowie der animalischen Riechstoffe Muskon und Zibeton^[15]. Das Nerolidol-Problem (Bild 5), vor Ruzicka schon von einer Reihe bekannter Forscher erfolglos untersucht, wurde schnell gelöst. Zunächst gelang es ihm, den tertiären Allylalkohol durch Oxidation mit Chromsäure in Farnesal umzuwandeln. Die Elementaranalyse des entsprechenden Semicarbazons (vgl. Bild 6)^[16] ermöglichte die Aufstellung der richtigen Bruttoformel. Durch Allylumlagerung zum Farnesol erwies sich Nerolidol als das Linalool der Sesquiterpenreihe^[17]. Auch die Synthese von Nerolidol verlief analog dem Weg zu Linalool, wobei das leicht zugängliche Geranylaceton als Ausgangsstoff verwendet wurde^[18]. So konnten Nerolidol und Farnesol für einen Bruchteil des Preises der aus natürlichem Material isolierten Verbindungen in die Parfümerie eingeführt werden. Wissenschaftlich handelte es sich um die ersten Totalsynthesen natürlicher Sesquiterpenverbindungen. Technisch sind sie bis heute die einzigen geblieben. Hunderte von Syn-

thesevorschlägen für etwa 30 organoleptisch interessante Sesquiterpenderivate sind seither in aller Welt publiziert worden, doch keiner davon konnte während der letzten 63 Jahre die industrielle Hürde nehmen.

6

Farnesal semicarbazon aus d. Nerolidol (S.P. 246)!!

(Mikroanalyse des S.P.)

N. Anal.:

a) 2,134 mg: 0,286 cm³ N (12°, 741 mm) 1159
0984
7078
3192
7766

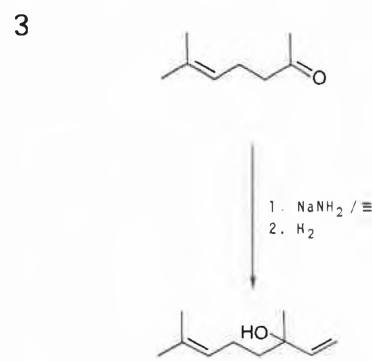
$$N = \frac{286 \cdot x}{2134} = 15,02\% N$$

b) 2,667 mg: 0,349 cm³ N (14°, 729 mm) 5428
0523
6007
4268
7847

$$N = \frac{349 \cdot x}{2667} = 14,93\% N$$

De. f. C₁₅H₂₄O · CH₃N₃

C ₁₅ H ₂₄ O · N ₃	69,3	9,7	15,76	277
$\frac{15 \cdot 12}{12}$			6232	
$\frac{24 \cdot 1}{1}$			9920	
$\frac{27 \cdot 14}{14}$	277,3		7802	



7

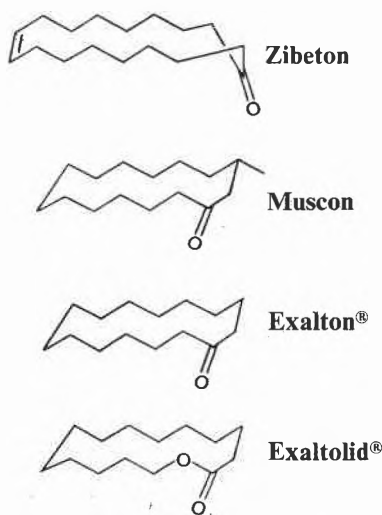
Zibeton einen so grossen O-Ring publiziert, wie man die bis her publizierten nicht kennt. Die Naturverbindung wird nicht beobachtet hat.

~~Das ist ein Versuch aus dem Bereich der Sesquiterpene, die in der Folgezeit von etwa folgenden:~~

CO-C₁₅H₂₄ (CH)₆ CH C-CH₃ CO-C₁₅H₂₄ (CH)₇ CH C-CH₃

mit Ruzicka wird am Zibeton die besten Perksäure auf Benzoesäure erhalten. Erst weitere Versuche, die auf dem Wege werden können sein.

Mit Elan stürzte sich *Ruzicka* nach dem Erfolg beim Nerolidol in seinem Einmann-Betrieb auf das Muscon und das Zibeton. Bereits im Mai 1923 meldet er nach Genf, «dass das Zibeton einen so grossen C-Ring enthält, wie man solche bisher bei Naturverbindungen noch nicht beobachtet hat» (Bild 7)^[19]. Diese Erkenntnis scheint er unmittelbar vor dem Schreiben des Briefes gewonnen zu haben, anders lässt sich wohl kaum seine nervöse Handschrift erklären. Zibeton formulierte er zunächst mit 16 Ringgliedern, um es schliesslich nach weiteren Abbauprobungen als 9-Cyclopentadecenon charakterisieren zu können^[20]. Zwischen Entdeckung und Publikation klappte meist eine gewisse Zeitspanne, welche die Patentnahme und Kommerzialisierung eines wichtigen Produktes damals erforderte. So wurden Zibeton, Muscon^[21]



und Exalton^[22] von *Ruzicka* etwa zur gleichen Zeit bearbeitet. Synchron mit der ersten Publikation über grosse Ringe im Jahre 1926 erschien Cyclopentadecanon unter dem geschützten Namen Exalton® (Bild 8)^[23] auf dem Markt für den exorbitanten Preis von 50 000.– sFr./kg. Exaltolid®^[24], ein Folgeprodukt dieser Arbeiten, erreichte sogar das Doppelte. Der Verkaufspreis von Exalton fiel erst 1947, dann allerdings gleich um zwei Zehnerpotenzen, nachdem *Vladimir Prelog* in Zürich und *Max Stoll* in Genf unabhängig voneinan-

der die Hanseysche Acyloinkondensation zu seiner Herstellung herangezogen hatten. Selbstverständlich geschah dies unter den Auspizien und zur grossen Freude des allgegenwärtigen Meisters, sah doch *Ruzicka* nun sein «Baby» wachsen. Heute ist Exaltolid der am leichtesten zugängliche macrocyclische Moschusriechstoff. Er hat die 100-t-Menge fast erreicht, und sein Wachstum ist wegen des geschätzten Geruchs und der äusserst geringen Toxizität für alle Lebewesen noch lange nicht zu Ende.

Ruzickas Arbeiten über grosse Ringe stellten damals wissenschaftlich eine Sensation dar. Einmal wurde die Baeyersche Spannungstheorie widerlegt, zum anderen standen die negativen Versuche *Willstätters*, Cyclononan und höhergliedrige Ringverbindungen herzustellen, im Wege. *Arthur Stoll*, so berichtet *Ruzicka*^[25], hat seinen Lehrer *Willstätter* in diesem Zusammenhang gefragt, warum er nicht die Küstersche Porphinstruktur von 1917, die der heutigen Lehrbuchformel gleicht, angenommen habe. Er antwortete: «In der Küsterschen Formel ist ja ein 16gliedriger Ring enthalten, das können wir dem *Baeyer* doch nicht antun.» Das Schmuzzeln *Ruzickas* mag man sich vorstellen – Tabus in der Chemie existierten für ihn nicht.

Die enormen Erfolge, die *Ruzicka* mit seinen Untersuchungen errang, scheinen auf seine Dienstherren keinen besonderen Eindruck gemacht zu haben. Er wurde zwar 1923 zum Titular-Professor an der Eidgenössischen Technischen Hochschule ernannt, doch mehr als vier Stative durfte er in seinem Kellerlaboratorium auch weiterhin nicht aufstellen, was uns Professor *Reichstein* in einem sehr aufschlussreichen Artikel vor 40 Jahren übermittelt hat^[26].

Dafür kam es 1923 zu einem 11-Jahresvertrag mit der Genfer Riechstoff-Firma^[27] und der sukzessiven Anstellung von *Max Stoll*, *Hans Schinz* und etwas später *Max Pfeiffer* und *Casimir F. Seidel* als Assistenten. Wie *Ruzicka* damals seine Mitarbeiter rekrutierte, ist uns von *Max Stoll* überliefert worden. Dieser stieg eines Tages in den Keller des Chemiegebäudes, wo sich *Ruzickas* Labor befand, und fragte den Meister, ob er bei ihm doktorieren könne. Die Antwort war: «Ja!» Auf die zweite Frage, wann er beginnen sollte, deutete *Ruzicka* auf die Wand und sagte: «Hängen Sie Hut und Mantel auf diesen Nagel da und fangen Sie an.»

Die Verhältnisse an der ETH Zürich wurden für *Ruzicka* jedoch schier unerträglich, und im März 1925 war es soweit: *Leopold Ruzicka* siedelte mit seinen Mitarbeitern in die Genfer Industrie über^[28]. Aber nur 18 Monate hat er es im «goldenen Käfig» – wie er es nannte – ausgehalten, dann folgte er einem Ruf als ordentlicher Professor an die Universität Utrecht, nicht ohne dem Genfer Team für immer den Geist für effizientes Forschen eingepflanzt zu haben und unter Zurücklassung von *Max Stoll* als stabile Brücke zu Genf. Dass sich mit diesem Schritt an der



9

Freundschaft zur Firma Naef et Cie. nichts geändert hatte, bezeugt ein Photo des 41jährigen *Ruzicka* (Bild 9)^[29], der 1928 von *Frédéric Firmenich* anlässlich der Verleihung der Le Blanc Médaille durch die Société Chimique de France in Paris begleitet wird. Es war übrigens die erste seiner internationalen Auszeichnungen, der noch viele folgen sollten.

In der Zwischenzeit hatte er das ganze Terpenegebiet durchkämmt und war über die Sesquiterpene bis zu den Diterpenen vorgestossen. Die Wallachsche Isoprenregel endete nicht bei den Monoterpenen, sondern wurde von *Ruzicka* sinnvoll und fruchtbringend auf alle isoprenoiden Naturstoffe angewendet. Die wichtigste Konsequenz aus dieser Regel sollten später seine «wissenschaftlichen Enkel» *Albert Eschenmoser* und *Duilio Arigoni* mit der biogenetischen Isoprenregel ziehen (Bild 10)^[30].

Ruzicka wird in seinem holländischen Exil nicht alt. Bereits 1929 ereilt ihn der Ruf an die ETH Zürich als Nachfolger des 13 Jahre jüngeren *Richard Kuhn*, der nur zwei Jahre zuvor *Staudinger* abgelöst hatte und nun an das neugegründete Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizinische Chemie in Heidelberg ging. *Ruzickas* Ziel war erreicht. Er bleibt Zürich bis zu seinem Lebensende treu, wenn auch nicht ohne Grollen, wie wir noch sehen werden.

Nach seiner Rückkehr an die Eidgenössische Technische Hochschule interessiert er sich verstärkt für die Triterpenchemie, ein Gebiet, das erst 15 Jahre später durch den jungen, tatkräftigen Mitarbeiter *Oskar Jeger* zur vollen Blüte gebracht wurde. In die Anfangszeit der Triterpene fällt nicht ganz zufällig der zweite Abschluss eines Mitarbeitervertrages mit der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, der späteren Ciba (Bild 11)^[31]. Er sollte diesmal positive Auswirkungen auf sein Lebenswerk haben. *Ruzicka* entschliesst sich nämlich, in das Gebiet der Sexualhormone einzusteigen. Damit begibt er sich in die Höhle des Löwen, hatten doch die Wiedlandsche und die Windaussche Schule

8

UEBER
EXALTON
und andere
MOSCHUS-RIECHSTOFFE

Herausgegeben von der Firma

M. NAEF & C°
Aktiengesellschaft

vormals CHUIT, NAEF & C°

GENF (Schweiz)

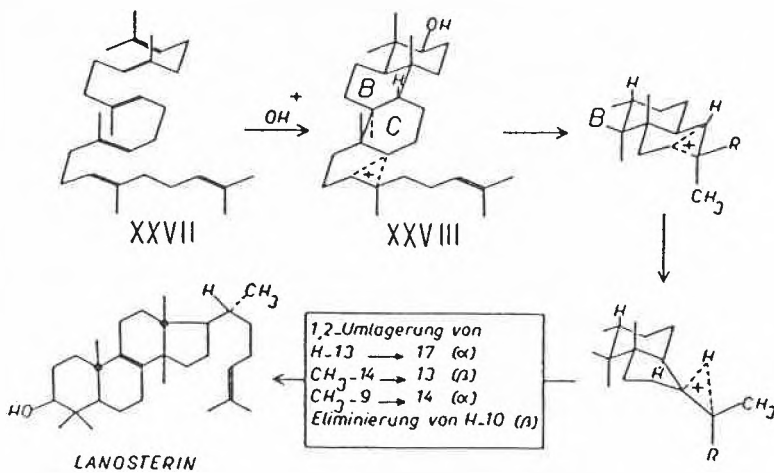
226. Zur Kenntnis der Triterpene.

190. Mitteilung¹⁾.

Eine stereochemische Interpretation
der biogenetischen Isoprenregel bei den Triterpenen

von A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger und D. Arigoni.

(13. X. 55.)



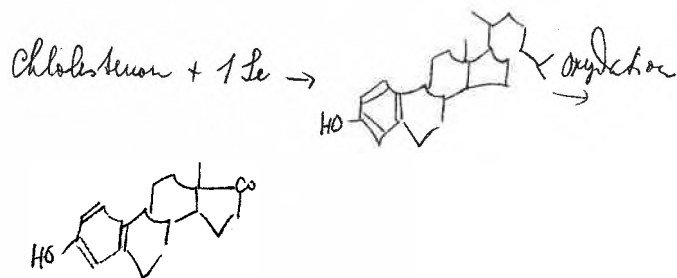
diese Domäne für ihre Arbeitskreise gepachtet. Zunächst einmal stellt er aufgrund gemeinsamer Dehydrierungsprodukte die Verwandtschaft der polycyclischen Triterpene mit den Sterinen fest und zieht visionär Squalen als ihren biogenetischen Vorläufer in Betracht. Für ihn gibt es keinen Zweifel an der Strukturformel des Cholesterins^[32], die soeben aufgrund der röntgenographischen Analyse der Zelldimension seiner Kristalle durch Bernal und Hodgkin aufgestellt worden war. Darüber hinaus gelingt es ihm als erstem, aus Abbauprodukten die Stereochemie der Ringe A, B und C zu bestimmen^[33]. Ein genialer Wurf folgte dem anderen. In einem Brief vom 24. Dezember 1932 an die Ciba (Bild 12 zeigt

einen Ausschnitt mit den handgeschriebenen Formeln)^[34], deutet Ruzicka die Möglichkeit der direkten Herstellung von Sexualhormonen aus Cholesterin an. Man bedenke, dass bis zu diesem Zeitpunkt noch kein Hormon mit Steroidstruktur bekannt war. Schon gar nicht konnte Ruzicka wissen, dass es sich bei der skizzierten Formel

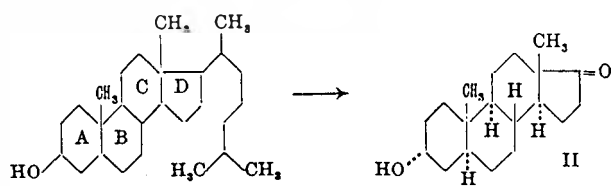
um das Östron handelt. Bereits 1 1/2 Jahre später war ihm der Geniestreich gelungen. Ein Oxidationsprodukt des Dihydrocholesterins erwies sich als identisch mit dem Butenandtschen Testikelhormon, das Ruzicka auf Anraten der Ciba Androsteron nannte (Bild 13)^[35]. Mit grosser Genugtuung vermerkt er in der Publikation dieser Arbeit, dass ohne Kenntnis seiner Konstitution die Struktur des ersten Sexualhormons aufgeklärt werden konnte, und das mit allen stereochemischen Details, wie wir sie heute den Lehrbüchern entnehmen können.

Vier Assistentenstellen für jeweils 250 sFr. hatte die Ciba bis dahin für diese Untersuchungen bewilligt, allerdings nicht ganz ohne sanften Druck von Seiten Ruzickas. Die Ciba löste von Anfang an die enormen logistischen Probleme, die sich bei der Beschaffung der Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukte für die Steroidforschung ergaben. Sie stellte auch die notwendige Infrastruktur zur Verfügung, besonders für die aufwendige physiologische und pharmakologische Prüfung seiner Präparate durch E. Tschopp. So konnte Ruzicka sich voll auf die Forschung konzentrieren und seine Ernte in den Helvetica Chimica Acta einbringen. Mit dem Wachsen des kommerziellen Interesses auf dem Steroidgebiet hatte die Ciba folgerichtig ihre eigene Forschungsgruppe aufgebaut. Das konnte bei einem Manne wie Ruzicka nicht immer konfliktfrei ausgehen, und lange Funken sprühten dann auch einige Male zwischen Zürich und Basel, allerdings auch zurück.

Zürich, 19. Dez. 1930.
An die
Gesellschaft für Chem.
und Physik in
Basel
Sehr geehrte Herren,
im Bleistift habe ich Ihnen
von H. J. Goldberger
ein Schreiben mit dem
Kopie des von mir
auf dem Weg zum
Vortrag eingeworfene
von mir und ich
2 Exemplare untergeleitet
zu dem Zweck
da ich Sie für eine Woche
zu dem von mir
in Basel liegt, kann ich



154. Zur Kenntnis der Sexualhormone II¹⁾.
Über die Synthese des Testikelhormons (Androsteron) und
Stereoisomerer desselben durch Abbau hydrierter Sterine
von L. Ruzicka, M. W. Goldberg, Jules Meyer, H. Brüngger und E. Elchenberger.
(31. VIII. 34.)



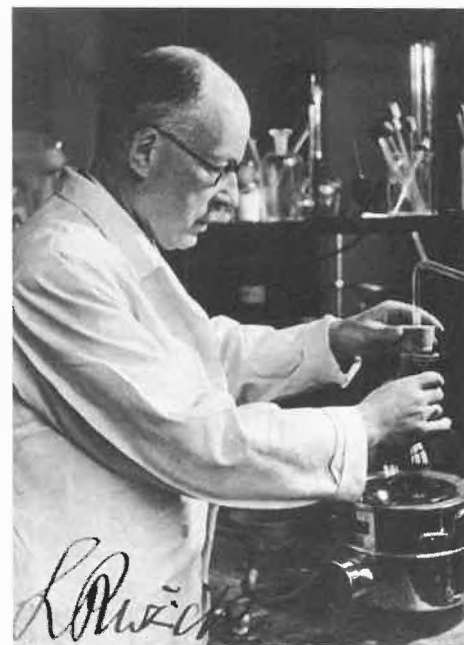
Diese synthetische Bereitung des Androsterons bildet die erste vollständige Konstitutionsaufklärung eines Sexualhormons. Es liegt hier der seltene Fall der Konstitutionsaufklärung durch Synthese eines kompliziert gebauten Naturstoffes vor, von dem noch keine Einzelheiten über die Konstitution bekannt waren.

Auf dem Gipfel seines Ruhmes angelangt, unternimmt *Ruzicka* Mitte 1935 seine erste, ausgedehnte USA-Reise. In Chicago wird ihm die Nachfolge von *Julius Stieglitz* angeboten. In einem Brief an *Max Hartmann* und *Karl Miescher* vom 16. August schreibt er kokettierend: «Mein schlechtes Englisch hat in Chicago so imponiert, dass man sich sehr bemühte, mich unter glänzenden Bedingungen zu berufen.»^[36] Er lehnt ab; zu tief sind seine Wurzeln in der Schweiz eingegraben. Allerdings ist er vom akademischen Leben in den USA tief beeindruckt und relativiert daher sein Verhältnis zur Schweiz in seiner Manier, indem er im gleichen Brief an die beiden Herren der Ciba fortfährt: «Ich würde ohne eine Minute weiter zu überlegen die unfreundliche Umgebung der Technischen Hochschule zu Zürich verlassen. Was mich dort zurückhält, sind nur private Dinge, wie die guten und engen Beziehungen zu den Schweizer Firmen, die meine Arbeit fördern, mein Haus in Zürich und hauptsächlich meine Frau.»

Während *Ruzickas* Aufenthalts in Amerika gelingt dem 28jährigen *Albert Wettstein* in den Ciba-Laboratorien die Syn-

these von Testosteron nach dem Muster der durch *Ruzicka* eröffneten Route zu Androstenon (Bild 14)^[37]. Ein weiterer Meilenstein auf dem Steroidgebiet war damit gesetzt und die Grundlage für den industriellen Einstieg in das für die Ciba so erfolgreiche Hormongeschäft endgültig bereitet. Hinzu kam die Chemie der Nebennierenrinden-Hormone, die hervorragend von *Tadeus Reichstein* zunächst an der ETH Zürich und dann ab 1938 an der Universität Basel bearbeitet wurde^[38]. Für die industrielle Herstellung der Corticosteroide zeichnet einmal mehr *Wettstein* verantwortlich^[39].

Als den Höhepunkt seiner Karriere empfand *Ruzicka* (Bild 15)^[40] die Auszeichnung mit dem Nobel-Preis für Chemie im Jahre 1939 «für seine Arbeiten über Polymethylene und höhere Terpenverbindungen», wie es in der Laudatio heisst. Beide dort erwähnten Gebiete sind eng mit der Riechstoffchemie verbunden, und aus Dankbarkeit für die Unterstützung seiner Arbeiten vermachte *Ruzicka* die mit dem Preis erhaltene Goldmedaille der Firma Firmenich. Die Teilung dieser Auszeichnung mit *Adolf Butenandt* lässt vermuten,



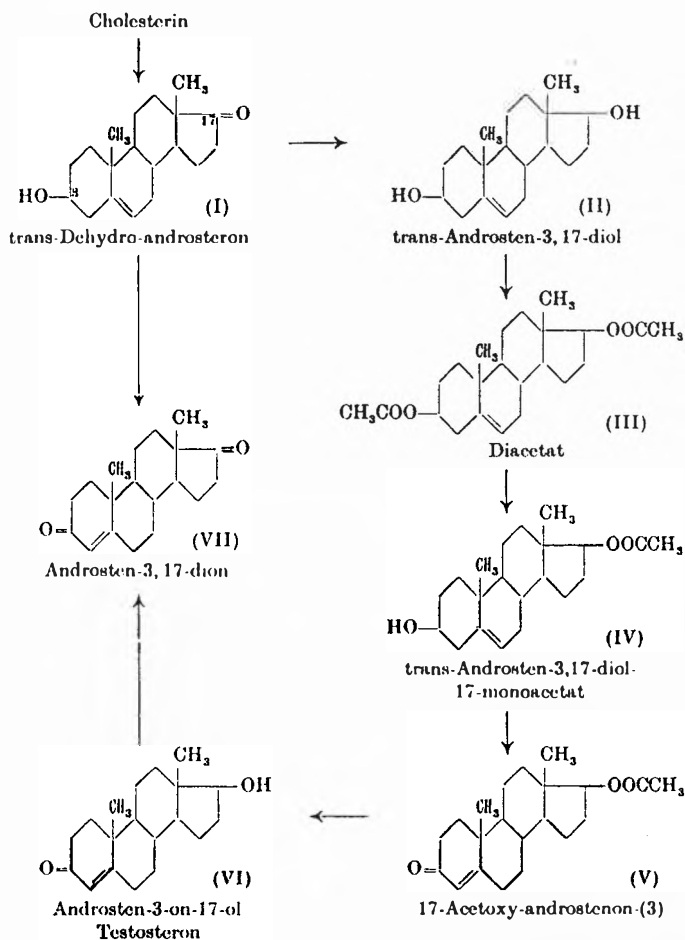
15

14

161. Sexualhormone VII¹⁾.
Über die künstliche Herstellung des Testikelhormons
Testosteron (Androsten-3-on-17-ol)²⁾

von L. Ruzicka und A. Wettstein.

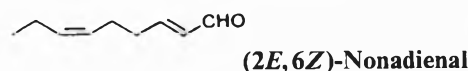
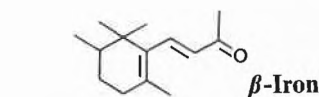
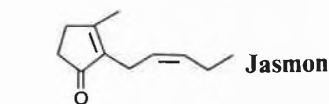
(31. VIII. 35.)



dass auch die Arbeiten über männliche Sexualhormone dazu Pate gestanden haben.

Die Steroide haben *Ruzicka* nicht nur Ruhm, sondern auch viel Geld eingebracht. Royalties, kriegsbedingt in den USA angesammelt, verwendete er zum Aufbau einer Sammlung holländischer Malerei des 17. Jahrhunderts, die er später dem Kunsthaus in Zürich als Stiftung vermachte^[41]. Für die Malerei unseres Jahrhunderts hatte er kein Verständnis, er konnte sich über die «Moderne» zu ausfälligen Bemerkungen hinreissen lassen, er hasste sie einfach. Beim Anblick einer Collage von *Roy Lichtenstein*^[42] aber geriet er ins Schwärmen. Auf meinen Hinweis, es handele sich hier um Pop-Art, sagte er entschieden: «Das ist mir egal, mir gefällt's einfach.» *Ruzickas* Qualitätsbegriff war untrüglich, und das nicht nur im Bereich der Kunst.

Trotz äusserster Konzentration auf das Steroidgebiet Anfang der 30er Jahre war *Ruzickas* Vorliebe für die Riechstoffchemie nicht erlahmt. Drei wichtige Arbeiten aus dieser Zeit sollen es bezeugen, nämlich die Strukturaufklärung von Jasmon^[43] und Iron^[44] sowie des riechenden Prinzips der Veilchenblätter^[45]. In Genf wurden diese wissenschaftlichen Ergebnisse sofort in marktgängige Spezialitäten umgesetzt.





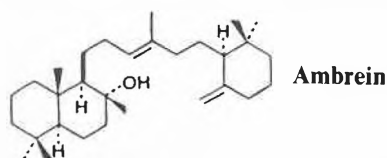
16

Die wechselvolle Geschichte der Irone, in der Yves-René Naves von der ebenfalls in Genf angesiedelten Konkurrenzfirma Givaudan eine wichtige Rolle spielte^[46], führt uns vor Augen, wie unvorstellbar schwierig es war, eine relativ einfache Struktur mit den damaligen Methoden aufzuklären. Es bedurfte fast weiterer 50 Jahre, bis alle Details der Irone, einschliesslich ihrer Biogenese^[47], erkannt werden konnten. Effiziente Synthesen dieser aussergewöhnlichen Riechstoffgruppe fehlen uns auch heute noch.

Ruzickas industrieller Riechstoff-Partner wechselte 1934 seinen Namen von Naef et Cie. in Firmenich et Cie. und damit ging auch die lebenslange Freundschaft von Vater Frédéric auf den Sohn Roger Firmenich über. Bild 16 zeigt Dr. Roger Firmenich im Gespräch mit Professor Ruzicka während des Genfer Symposiums über «Gustation und Olfaction» im Jahre 1970^[48], an dem Ruzicka als Ehrenpräsident mit grossem Engagement teilnahm.

Roger Firmenichs Initiative ist die gross angelegte Ambra-Arbeit Ruzickas zu verdanken, die hier als letzte erwähnt werden soll. 1935 gelang es der Firmenich et Cie., 10 kg graue Ambra feinsten Qualität über den damals wichtigsten Verbraucher dieses Stoffes, den grossen Parfümeur François Coty, zu erstehen. Der Hauptanteil war an arabische Strände im Indischen Ozean angespült worden, die Gesamtmenge hatte den damals gigantischen Handelswert von 100 000 sFr. Es bedurfte einer Zeit von 11 Jahren^[49] und ausserdem der genialen Parallelarbeit von Edgar Lederer^[50] in Paris, bis das molekulare Geheimnis dieser seit der Antike sagenumwobenen Droge gelüftet werden konnte. Bis heute jedoch ist es uns nicht gelungen, dem blauen Pottwal das Geheimnis der Entstehung und die Bedeutung seiner seit Tausenden von Jahren geschätzten Kotsteine zu entreissen.

Ambrein erwies sich als ein tricyclischer Triterpenalkohol, dessen Metaboliten den



magisch anziehenden Geruch der grauen Ambra bewirken. Unverständlich bleibt, warum Ruzicka beim Ambrein das sichere Gefühl für die Isoprenregel verlassen hatte, denn er vermutete die anguläre Methylgruppe in der gegenüberliegenden Position. Sobald die Experimente dagegen sprachen, kannte Ruzicka keinen Kompromiss, auch wenn er über den Schatten seiner eigenen Postulate – sprich Isoprenregel – springen musste. Die Eremophilane sowie das Lanosterin waren schliesslich warnende Beispiele^[51]. Dennoch hatte er sich im Falle des Ambreins versehen, und Lederer war es vorbehalten, das C-Gerüst exakt zu erkennen. Die letzten Einzelheiten der Ambreinformel wurden sogar erst vor 10 Jahren bekannt^[52].

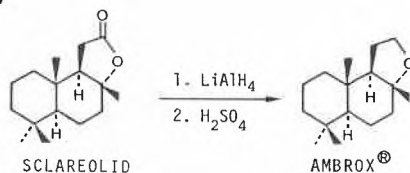
Der heute wohl wichtigste Ambra-Riechstoff, das von seinen Schülern Max Stoll und Max Hinder entdeckte Ambrox[®] (Bild 17)^[53], geht einmal mehr auf ein Zwischenprodukt von Ruzicka zurück, nämlich das Sclareolid. Das tricyclische Lacton spielte eine Schlüsselrolle bei der Aufklärung der ersten labdanoiden Verbindung, des aus dem Muskateller Salbeiöl stammenden Sclareols (Bild 18)^[54]. Der bicyclische Teil des Diterpendiols ist mit demjenigen des Ambreins spiegelbildlich identisch, wodurch das vegetabilische Sclareol zum Startmaterial für die Herstellung von Ambra-Riechstoffen par excellence wurde. Die gegenwärtige Weltproduktion von Ambrox beträgt etwa 5 jato. Das ist nicht viel. Der äusserst niedrige Geruchsschwellenwert des tricyclischen Ethers von 0.3 ppb erlaubt jedoch seinen Einsatz in etwa 100 Mio Parfümeinheiten pro Jahr. Wahrhaft eine gigantische Ausstrahlung auf unsere Sinne, die von dieser Erfindung ausgeht.

Anhand ausgewählter Beispiele wollte ich zeigen, welchen enormen Einfluss die wissenschaftlichen Leistungen Ruzickas

auf die industrielle Forschung in der Schweiz ausgeübt hat. Seine Ausstrahlung beschränkte sich nicht allein auf die beiden hier genannten Unternehmen Ciba und Firmenich. Indirekt haben seine Schüler im gleichen Geiste und unter unsichtbarer Kontrolle des Meisters auch an allen übrigen Stellen gewirkt – bei Geigy, Sandoz, Hoffmann-La Roche oder Givaudan. Ruzicka hat mit seiner produktorientierten Grundlagenforschung nicht nur Spitzenleistungen hervorgebracht, sondern – was aus heutiger Sicht noch wichtiger erscheint – er hat den Chemikern der Industrie und den Forschern an den Universitäten unseres Landes die Berührungangst genommen und beiden eine Vision gegeben. Ein Land ohne Ressourcen war und ist auch heute noch auf Persönlichkeiten wie Leopold Ruzicka angewiesen. An der Schwelle seines 100sten Geburtstags wollen wir ihm für sein segensreiches Wirken mit diesem Symposium unseren Dank abstaten!

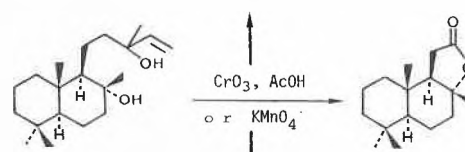
Die Anfertigung des Manuskripts war nur möglich durch die hilfreiche und uneigennützig Unterstützung der im folgenden genannten Personen: Dr. Beat Glaus stellte die Urkunden und Dokumente aus dem Ruzicka-Archiv der Hauptbibliothek der ETH Zürich bereit. Prof. Vladimir Prelog und Prof. Duilio Arigoni sowie Dr. Roger Firmenich konnten mich mit zusätzlichem Material versorgen. Darüber hinaus danke ich Prof. Albert Eschenmoser für Hilfe bei der Interpretation verschiedener Ereignisse und seine kritischen Bemerkungen während der Entstehung des Textes. Frau Dr. Dorothea Felix sei für viele Handreichungen gedankt und Frau Gertrud Lingesleben für die technische Ausstattung der Arbeit.

17



18

Höhere Terpenverbindungen I^{*)}. Zur Kenntnis des Sclareols von L. Ruzicka und M. M. Janot. (I. IV. 31.)



69. Zur Kenntnis der Diterpene. (63. Mitteilung¹⁾).

Oxydation des Sclareols mit Kaliumpermanganat von L. Ruzicka, C. F. Seidel und L. L. Engel. (2. IV. 42.)

- [1] L. Ruzicka, Firmenich et Cie. International Symposium, Genève (1970).
- [2] V. Prelog, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 1307.
- [3] Vgl. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 29 (1981) 236.
- [4] H. Staudinger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 7 (1924) 177.
- [5] Vertragsabschluss am 18.10.1916. Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
- [6] F. Tiemann, P. Krüger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 26 (1893) 2675.
- [7] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 2 (1919) 352.
- [8] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 54 (1971) 1753.
- [9] L. Ruzicka, V. Fornasir, *Helv. Chim. Acta* 2 (1919) 182.
- [10] Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
- [11] L. Ruzicka, *Chem. Ztg.* 44 (1920) 93.
- [12] L. Pauling, *Chem. Eng. News* 24 (1946) 1375.
- [13] Mitarbeitervertrag der Firma Naef et Cie., Genève, vom 15.2.1921. Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
- [14] E. Cherbulez, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 937.
- [15] Brief von L. Ruzicka an Firma Naef et Cie., Genève, vom 12.3.1921. Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.

- [16] Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
- [17] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 6 (1923) 483.
- [18] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 6 (1923) 492.
- [19] Brief von L. Ruzicka an Firma Naef et Cie., Genève, vom 13. 5. 1923. Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
- [20] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 9 (1926) 230.
- [21] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 9 (1926) 715.
- [22] L. Ruzicka, M. Stoll, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* 9 (1926) 249.
- [23] M. Naef & Co., Verkaufsprospekt (1926).
- [24] L. Ruzicka, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* 11 (1928) 1159.
- [25] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 54 (1971) 2601.
- [26] T. Reichstein, *Basler Nachrichten*, Nr. 386, 12. Sept. (1947).
- [27] Mitarbeitervertrag der Firma Naef et Cie., Genève, vom 20. 2. 1923. Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
- [28] Vertrag mit der Firma Naef et Cie., Genève, vom 11. 12. 1924. Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
- [29] Privatbesitz Roger Firmenich, Genève.
- [30] A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 1890.
- [31] Mitarbeitervertrag der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel vom 12. 2. 1930; Antwortschreiben von L. Ruzicka am 19. 2. 1930. Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
- [32] L. Ruzicka, G. Thomann, *Helv. Chim. Acta* 16 (1933) 216.
- [33] L. Ruzicka, M. Furtner, G. Thomann, *Helv. Chim. Acta* 16 (1933) 327.
- [34] Brief von L. Ruzicka an die Ciba, Basel, vom 24. 12. 1932. Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
- [35] L. Ruzicka, M. W. Goldberg, J. Meyer, H. Brüngger, E. Eichenberger, *Helv. Chim. Acta* 17 (1934) 1395.
- [36] Brief von L. Ruzicka an M. Hartmann und K. Miescher, Ciba, Basel, vom 16. 8. 1935. Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
- [37] L. Ruzicka, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* 18 (1935) 1264.
- [38] T. Reichstein, *Chimia* 4 (1950) 21, 47.
- [39] A. Wettstein, *Experientia* 10 (1954) 397.
- [40] Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
- [41] Stiftung L. Ruzicka an das Kunsthaus Zürich; Jacob von Ruysdael, «Die Bleichen von Haarlem», um 1670.
- [42] Sammlung Günther und Asta Ohloff, Genève.
- [43] L. Ruzicka, M. Pfeiffer, *Helv. Chim. Acta* 16 (1933) 1208.
- [44] L. Ruzicka, C. F. Seidel, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* 16 (1933) 1143; L. Ruzicka, C. F. Seidel, H. Schinz, M. Pfeiffer, *ibid.* 30 (1947) 1807.
- [45] L. Ruzicka, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* 17 (1934) 1592.
- [46] Y.-R. Naves, A. V. Grampoloff, P. Bachmann, *Helv. Chim. Acta* 30 (1947) 1599.
- [47] L. Jaenicke, F.-J. Marner, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 50 (1986) 1.
- [48] G. Ohloff, A. F. Thomas (Ed.); *Gustation and Olfaction – Firmenich et Cie. International Symposium, Geneva, June 1970*, Academic Press, New York (1971).
- [49] L. Ruzicka, F. Lardon, *Helv. Chim. Acta* 29 (1946) 912.
- [50] E. Lederer, F. Marx, D. Mercier, G. Pérot, *Helv. Chim. Acta* 29 (1946) 1354.
- [51] L. Ruzicka, «Faraday Lecture», *Proc. Chem. Soc.* (1959) 341.
- [52] G. Ohloff, C. Vial, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 2767.
- [53] M. Hinder, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* 33 (1950) 1308.
- [54] L. Ruzicka, M. M. Janot, *Helv. Chim. Acta* 14 (1931) 645; L. Ruzicka, C. F. Seidel, L. L. Engel, *ibid.* 25 (1942) 621.