

ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

72. Jahrgang · Nr. 18 · Seite 643–718 · 21. September 1960

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

Zur Geschichte der Sterin- und Vitamin-Forschung

Adolf Windaus zum Gedächtnis

Von Prof. Dr. A. BUTENANDT, München¹⁾

Die Geschichte der Naturwissenschaft kann durch die Lebensbilder jener Männer gestaltet werden, denen große Entdeckungen gelangen, durch die sie den Fortschritt der Wissenschaften bestimmten und ihrer Generation die Thematik der Forschungsarbeit lieferten. Die erste Hälfte unseres Jahrhunderts ist durch eine reiche Ernte im Gebiet der Naturstoffchemie gekennzeichnet; zahlreiche Verbindungsklassen wurden neu entdeckt, manche altbekannte Stoffe in ihrer Konstitution geklärt und in ihrer physiologischen Bedeutung erkannt. Unter diesen Arbeiten nehmen die Untersuchungen über die Sterine und Steroide einen bevorzugten Platz ein. Einblick in den Bau und die Bedeutung dieser wichtigen Naturstoffe und ihre Beziehung zum antirachitischen Vitamin D verdanken wir zu einem großen Teil der Arbeit von *Adolf Windaus* in Göttingen, der am 9. Juni 1959 am Ort seines langjährigen Wirkens die Augen für immer schloß.

Adolf Windaus wurde am 25. Dezember 1876 in Berlin geboren, sein wahrhaft erfülltes Leben umfaßte somit einen Zeitraum von fast 83 Jahren. Den wissenschaftlichen Höhepunkt erreichte dieses Leben in den Jahren 1923–1933 in Göttingen, wo zu jener Zeit die Naturwissenschaften in allen Gebieten durch hervorragende Forscher und Lehrer vertreten waren. Wir erinnern uns an einige Namen aus jener Zeit: Es lehrten *Max Born*, *James Franck*, *Robert Pohl*, *Ludwig Prantl* als Physiker, *Hermann Rein*, *Fritz von Wettstein* als Biologen, *Hans Stille* als Geologe, *Hans Kienle* als Astronom, *V. M. Goldschmidt* als Mineraloge; in der Chemie wirkten *Gustav Tamann*, *Arnold Eucken*, *Richard Zsigmondy* – es lebten noch der Mathematiker *David Hilbert* und der Chemiker *Otto Wallach*, der Vorgänger von *Adolf Windaus* auf dem Lehrstuhl für Chemie, den einst *Friedrich Wöhler* innegehabt hatte. In diesem Kreis wirkte *Adolf Windaus*, als er den großen wissenschaftlichen Erfolg errang, der seinen Namen berühmt und weit über die Fachwelt hinaus bekannt machte: die Lösung der Frage nach dem Wesen des antirachitischen Vitamins D.

Im Jahre 1925 lud *Alfred Hess*, New York, *Windaus* dazu ein, sich an den Arbeiten über das antirachitische Vitamin D zu beteiligen, mit dem man die Rachitis zu heilen hoffte. *Windaus*, der niemals die Verdienste anderer voll zu würdigen vergaß, hat selbst stets auf diesen Beginn seiner Untersuchungen auf dem Vitamin-Gebiet hingewiesen und auch gern betont, daß später im Laufe der Entwicklung ein häufiger Gedankenaustausch mit seinen englischen Kollegen *Heilbron*, *Rosenheim*, *Webster* und anderen stattfand, die sich ebenfalls mit der Natur des Vitamins D beschäftigten.

¹⁾ Windaus-Memorial-Lecture vor der Chemical Society, London, am 5. Mai 1960.

Wie kam es zu dieser Einladung durch *Alfred Hess* zur Mitarbeit am Vitamin-D-Problem? Sie ging an *Adolf Windaus* als den damals „besten Kenner auf dem Gebiet der Sterine“, und war die Folge seiner mühsamen und zielstrebigen Untersuchungen über eine bei Tier und Pflanze verbreitet vorkommende Stoffklasse, die er – 25-jährig – 1901 in Freiburg i. Br. im Medizinisch-chemischen Laboratorium von *Kilian* mit dem Ziel einer Habilitation begonnen hatte, und die ihn zunächst allein und später mit zahlreichen Schülern in den folgenden Jahrzehnten ganz bevorzugt beschäftigten. „Über Cholesterin“ lautet der kurze Titel einer Arbeit, mit der *Windaus* sich 1903 in der medizinischen Fakultät der Universität Freiburg habilitierte, nachdem er 1897 in seiner Geburtsstadt Berlin zwar das Physikum absolviert hatte, dann aber ganz von den Problemen der Chemie angezogen wurde und mit einer chemischen Arbeit bei *Kilian* 1899 zum Dr. phil. promoviert worden war. Den medizinischen Doktorgrad hat er 1927 honoris causa von Göttingen erhalten.

Das Cholesterin, ein in jeder tierischen Zelle vorkommender Stoff, dessen Bedeutung 1901 ganz unbekannt war und der trotz vieler Bemühungen bedeutender Chemiker, seinen Bau zu ermitteln, in seinem Wesen völlig unerkannt geblieben war, konnte nur einen jungen Forscher anziehen, dem es nicht auf schnelle und aufsehenerregende Erfolge ankam, der aber davon überzeugt war, daß ein primärer Bestandteil tierischer Zellen, der sich in ähnlicher Form auch in Pflanzen findet, große Bedeutung besitzen und gewiß in Beziehung zu anderen Stoffen des Zellgeschehens stehen müsse. Eben darum nahm *Windaus* die große Mühe auf sich, den komplizierten Bau eines Moleküls der Zusammensetzung $C_{27}H_{48}O$ zu ermitteln, ein Ziel anzustreben, das endgültig erst im Jahre 1932 erreicht werden konnte, nachdem sich im Laufe der Zeit andere Laboratorien, (vor allem *Heinrich Wieland* in München, *Otto Diels* in Kiel und *Rosenheim* und *King* in London) mit vieler Hände Werk an der Bearbeitung der spröden Materie beteiligt hatten. Cholesterin erwies sich zunächst als Prototyp einer Klasse nahe miteinander verwandter Verbindungen, der sog. Sterine des Tier- und Pflanzenreiches, die vergleichend von *Windaus* analysiert wurden. Er erkannte, daß die ihnen zugrundeliegenden gesättigten Kohlenwasserstoffe 8 Wasserstoffatome weniger enthalten als ein Paraffin, was auf das Vorliegen eines tetracyclischen Grundskeletts als gemeinsamen Strukturmerkmals schließen ließ.

Die von *Windaus* vertretene Überzeugung, das in diesen Stoffen vorliegende, aus 4 Ringen bestehende Kohlenstoff-Grundskelett müsse sich auch in anderen wichtigen Natur-



stoffen finden, wurde 18 Jahre nach Beginn der Cholesterin-Studien erstmalig durch das Experiment bestätigt. *Windaus*, der 1913 den Lehrstuhl für medizinische Chemie in Innsbruck übernommen hatte, war 1915 als Nachfolger von *Otto Wallach* nach Göttingen berufen worden, und hier gelang ihm 1919 die Überführung des Cholesterins in die sog. Cholansäure, eine bereits von *Heinrich Wieland* aus Gallensäuren dargestellte Grundsubstanz.

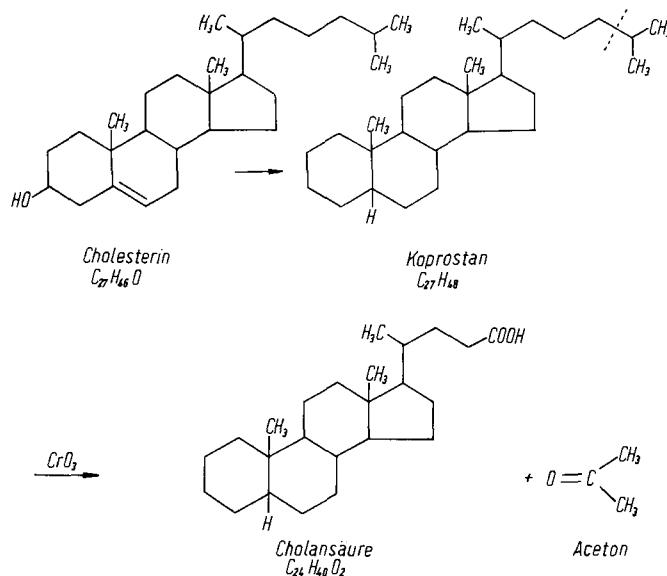


Abb. 1. Überführung von Cholesterin in Cholansäure

Abb. 1 gibt diese experimentelle Verknüpfung des Cholesterins mit den Gallensäuren in der heute üblichen Schreibweise der damals noch nicht bekannten Konstitutionsformeln wieder.

Mit diesem Schritt war gezeigt, daß die Sterine und die in der Gallenflüssigkeit enthaltenen und für deren Funktion bedeutsamen Gallensäuren nahe verwandt sind; man konnte nun die Ergebnisse, die in der Konstitutionsermittlung der beiden Stoffklassen — der Gallensäuren durch *H. Wieland*,

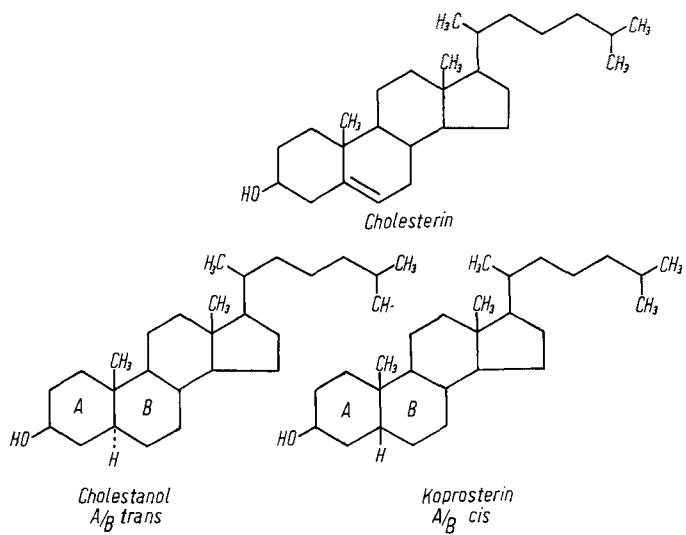


Abb. 2. Die Raumisomerie der gesättigten Dihydro-cholesterine

der Sterine durch *A. Windaus* — erzielt worden waren, wechselseitig auf ihre individuellen Vertreter übertragen. Dieser große Erfolg wurde am 16. Mai 1919 in einer Sitzung der Göttinger Gesellschaft der Wissenschaften vorgetragen; der weitere Ausbau der Erkenntnis führte zur Aufstellung von Partialformeln für die Sterine und Gallensäuren und zugleich zu neuartigen Problemen über den räumlichen Bau von gesättigten kondensierten Kohlenstoff-Ringsy-

stem, zu grundsätzlichen, verallgemeinerungsfähigen Erkenntnissen der Stereochemie. Vom Cholesterin leiten sich durch Absättigung der Doppelbindung 2 Dihydro-Derivate ab, das Cholestanol und das Koprostanol (Koprosterin), die beide in der Natur vorkommen. Nach langwierigen Untersuchungen konnte *Windaus* wahrscheinlich machen, daß der Unterschied zwischen diesen Alkoholen auf der räumlichen Verknüpfung zweier gesättigter Ringe in cis- bzw. trans-Stellung zueinander beruht. In Abb. 2 ist diese Raumisomerie — wieder in der heute gültigen Schreibweise — dargestellt.

Diese damals neuartige Konzeption hat *W. Hückel* in *Windaus'* Laboratorium dazu angeregt, seine grundlegenden Arbeiten über die Raumisomerie der Dekaline durchzuführen (Abb. 3). Er konnte zeigen, daß in der Tat ein cis- und ein trans-Dekalin existieren und daß die an den Sterinen abgeleiteten Vorstellungen über die räumliche Verknüpfung von gesättigten, kondensierten Ringsystemen eine allgemein gültige Gesetzmäßigkeit offenbart hatten.

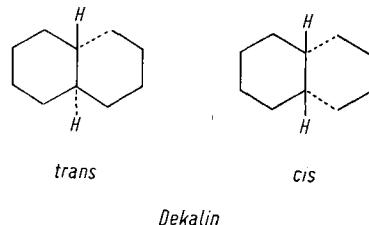


Abb. 3. Die Raumisomerie der Dekaline

Zugleich wurde damit offenbar, daß die den Gallensäuren zugrundeliegende Cholansäure und das Koprostanol denjenigen sterischen Reihe angehören, deren Ringe A und B in cis-Stellung miteinander verknüpft sind.

Bei den Arbeiten am Cholesterin war *Windaus* beiläufig eine wichtige Entdeckung gelungen: die Additionsverbindung zwischen Cholesterin und Digitonin. Dieser Befund erklärte die ältere Beobachtung von *Ransom*, daß die hämolytische Wirkung der Saponine durch Cholesterin aufgehoben wird; in der Komplexbildung erkannte *Windaus* die Ursache für die Entgiftung.

Die Zahl der zu den Sterinen und Gallensäuren zu rechnenden Naturstoffe war inzwischen schnell gewachsen, aber nur langsam vertiefte sich der Einblick in ihren komplizierten Bau, für den *Windaus* am 30. Mai 1919 — wieder vor der Göttinger Gesellschaft der Wissenschaften — zum erstenmal einen möglich erscheinenden Formeltypus vorschlug. In Abb. 4 ist die damals veröffentlichte Cholesterin-Formel der heute eindeutig gesicherten gegenübergestellt.

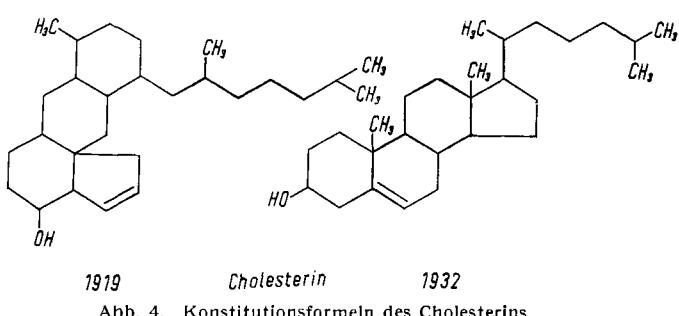


Abb. 4. Konstitutionsformeln des Cholesterins

Der Raum, der einem kurzen Aufsatz zur Verfügung steht, erlaubt es weder, im einzelnen den experimentell eingeschlagenen Wegen zu folgen, die zur Aufstellung dieses ersten Formeltypus führten, noch die verschlungenen Pfade nachzuzeichnen, die zu ihrer Korrektur im Sinne der heute gesicherten Cholesterin-Formel führten. Es wurde

schon angedeutet, daß das Gedankengut mehrerer Arbeitskreise in England und Deutschland sich in der Aufstellung der endgültigen Struktur des aus drei Sechsringen und einem Fünfring bestehenden sogenannten „Steranskeletts“ widerspiegelt. Heute verfügt man sogar über mehrere Methoden, um das Cholesterin total zu synthetisieren: Es war einer der Höhepunkte auf dem XII. Internationalen Chemiekongreß im September 1951 in New York, als Sir Robert Robinson und R. B. Woodward über die ersten Totalsynthesen des Steranskeletts und des Cholesterins berichteten.

Wir kehren jedoch zunächst in das Jahr 1925 zurück. Wahrhaft mit Recht konnte man in Adolf Windaus damals „den besten Kenner der Sterine“ sehen. Diese Kenerschaft war es, die jene bereits erwähnte Einladung des New Yorker Kollegen Alfred Hess an Adolf Windaus auslöste, sich an der Bearbeitung des Vitamin-D-Problems zu beteiligen.

Völlig unabhängig von dem zunächst so einsamen Weg der Sterinchemie und ohne erkennbare Beziehungen hatte sich inzwischen die Vitaminforschung entwickelt, die Lehre von Stoffen, die in kleinster Konzentration mit der Nahrung aufgenommen werden müssen, damit die Lebensabläufe normal erfolgen. Fehlt unter diesen akzessorischen Nährstoffen das Vitamin D, so treten schwere Wachstumsstörungen auf, die durch ungenügende Einlagerung von Kalksalzen in die Knochensubstanz des jugendlichen Organismus zustande kommen; es entstehen die Symptome der Rachitis. Als Quelle für Vitamin D und somit als Heilmittel oder Prophylaktikum gegen Rachitis war der Lebertran seit langem bekannt. Aber 1919 fand der Berliner Kinderarzt Huldschinsky ein zweites Schutzmittel gegen Rachitis: die ultraviolette Bestrahlung des Kindes! Daß beiden Methoden — der oralen Verabreichung von Lebertran und der Ultraviolett-Bestrahlung — ein und derselbe Wirkungsmechanismus zukommen sollte, war zunächst nicht anzunehmen, und man sprach von dem „klassischen“ Beispiel einer Lehre, nach der man eine Krankheit spezifisch (mit Vitamin D) oder unspezifisch (durch Hebung der allgemeinen Widerstandskraft durch Bestrahlung) zu heilen vermöchte. Dann aber machten Hess und Steenbock in den USA unabhängig voneinander die überraschende Entdeckung, daß es gar nicht nötig ist, den kranken Menschen bzw. im Tierversuch die rachitisch erkrankte Ratte zu bestimmen, sondern daß die ultraviolette Bestrahlung ihrer Nahrung genügt. Dieser Aufsehen erregende Befund konnte nur durch die Annahme gedeutet werden, daß sich sowohl in der Haut als auch in der Nahrung ein Stoff befinden müsse, der bei der Ultraviolett-Bestrahlung in Vitamin D übergeht, also die Eigenschaften einer Vitamin-Vorstufe, eines Provitamins D, besitzt. Die Wirkung der Lichttherapie war damit auf einen chemischen Vorgang zurückgeführt, der zur Entstehung eines Vitamins führt. Das durch Ultraviolett-Bestrahlung — wie man damals sagte — „aktivierbare“ Provitamin aber fand sich auf Grund von Fraktionierungsversuchen amerikanischer und englischer Autoren (Hess, Steenbock, Rosenheim) in der Sterinfaktion der Nahrung. Zunächst schien es, als ob Cholesterin selbst aktivierbar sei — obgleich man seltsamerweise keine chemisch leicht meßbaren Änderungen beobachten konnte, die sich am Cholesterinmolekül bei seiner Bestrahlung zeigten.

Das war die geheimnisvolle Situation, in der Windaus um Hilfe und Mitarbeit gebeten wurde. In Zusammenarbeit mit dem Göttinger Physiker R. W. Pohl konnten dann in verhältnismäßig kurzer Zeit jene Erkenntnisse gewonnen werden, die in den Jahren 1926 und 1927 veröffentlicht wurden: Unabhängig von O. Rosenheim sowie Heilbron, Kamm und Morton berichteten Windaus und Hess, daß

nicht das Cholesterin selbst aktivierbar ist, sondern eine in kleinster Menge in ihm enthaltene Verunreinigung. Nur auf physikalischem Wege gereinigtes Cholesterin besitzt eine charakteristische Absorption bei 280–300 m μ , die durch Ultraviolett-Bestrahlung ausgebleicht wird; sie kommt der Begleitsubstanz zu. Aus den Eigenschaften der Verunreinigung hat Windaus indirekt geschlossen, es müsse sich um einen Stoff handeln, der dem in der Hefe vorkommenden Ergosterin ähnlich sei. In der Tat erwies sich das in der Hefe vorkommende Ergosterin als ein Provitamin, das von Windaus sogleich als möglicher Prototyp weiterer Vitamin-D-Vorstufen von ähnlichem Bau angesprochen wurde. Wenig später wurde dann ein dem Ergosterin ähnlich gebautes, wasserstoffärmeres Cholesterin, das sog. 7-Dehydro-cholesterin, aus Cholesterin auf chemischem Wege bereitet und als dasjenige Provitamin erkannt, welches durch UV-Bestrahlung in das überwiegend im Lebertran vorkommende Vitamin D übergeht.

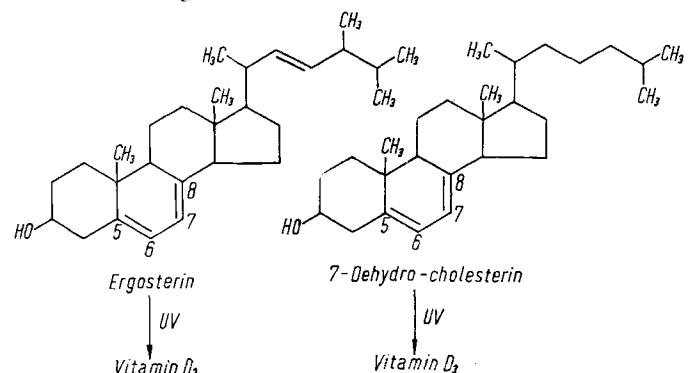


Abb. 5. Provitamine D

In Abb. 5 ist die heute gesicherte Strukturformel des Pilzsterins Ergosterin mit seiner charakteristischen Anordnung von zwei konjugierten Doppelbindungen wiedergegeben, die für die Provitamin-Natur notwendig sind. Das 7-Dehydro-cholesterin enthält das gleiche konjugierte System und unterscheidet sich vom Ergosterin nur in der Struktur der Seitenkette. Beide Stoffe sind durch Ultraviolett-Bestrahlung aktivierbar; Windaus hat das aus Ergosterin entstehende Vitamin D₂, das aus Dehydro-cholesterin darstellbare Vitamin D₃ genannt. Brockmann gelang 1936 im Windaus-Laboratorium die Isolierung des natürlichen Vitamins aus Thunfisch-Lebertran; es erwies sich als identisch mit dem Vitamin D₃.

Im Anschluß an die Entdeckung der Ultraviolett-Aktivierbarkeit des Ergosterins wurden im Göttinger Laboratorium die bewundernswerten Arbeiten durchgeführt, die sich mit der Konstitutionsermittlung des Ergosterins und mit den Vorgängen beschäftigen, die sich während der Bestrahlung an diesem Molekül abspielen. Seit 1930 wurde deutlich, daß die Bestrahlung des Ergosterins zu einer Serie von Abwandlungsprodukten führt, die größtenteils als einheitliche Individuen gefaßt werden konnten. Außerdem Vitamin D₂, das von der englischen Arbeitsgruppe am National Institute for Medical Research als Calciferol bezeichnet wurde, konnten Lumisterin, Tachysterin und 2 Suprasterine isoliert werden. Die beiden letzteren entstehen durch Überbestrahlung. Die Konstitution des Vitamins D₂, des Lumisterins und des Tachysterins wird im folgenden besprochen.

Windaus stellte für das Vitamin D₂ die Konstitutionsformel I (Abb. 6) auf, die unter Berücksichtigung der röntgenspektroskopischen Analyse durch Dorothy Crowfoot besser in der Form II geschrieben wird, welche im kristallisierten Zustand vorliegt. Wie ersichtlich, ist der Ring B

zwischen den C-Atomen 9 und 10 unter Bildung einer neuen Doppelbindung geöffnet worden. Das Vitamin D ist ein tricyclisches System mit drei konjugierten Doppelbindungen. Diese Konstitution ist durch eine Reihe übersichtlicher Abbaureaktionen gesichert worden.

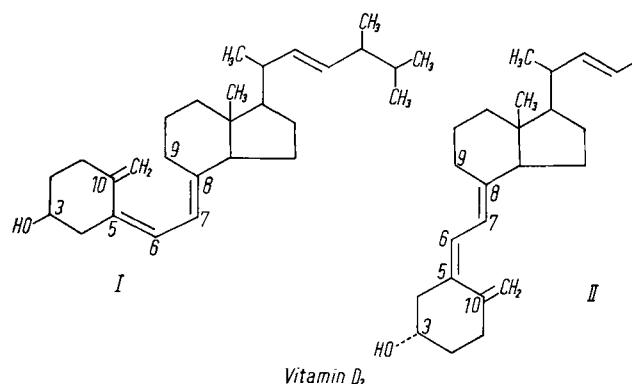


Abb. 6. Die Konstitution des Vitamins D₂

In Abb. 7 ist der oxydative Abbau wiedergegeben. Mit Ozon liefert das Vitamin D₂ außer Formaldehyd und Methyl-isopropyl-acetaldehyd die bicyclische Ketosäure

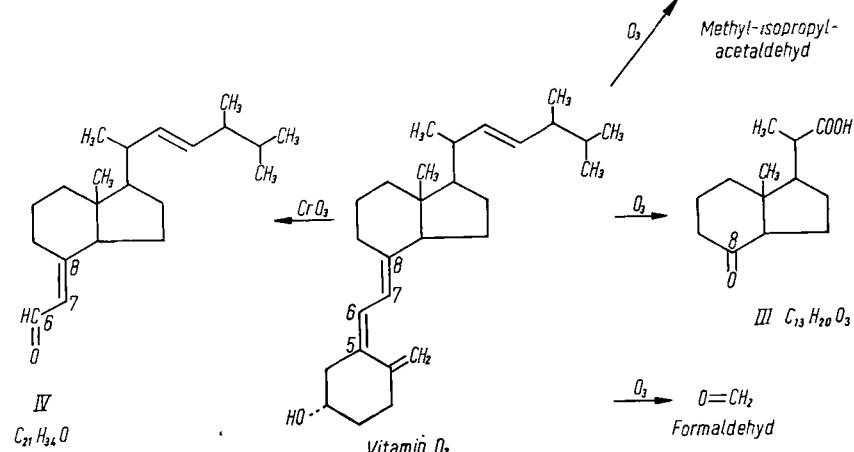


Abb. 7. Oxydativer Abbau des Vitamins D₂

C₁₉H₂₀O₃ (III). Durch vorsichtige Oxydation mit Chromsäure erhielt Heilbron den α . β -ungesättigten Aldehyd C₂₁H₃₄O (IV), der sich aus Vitamin D₂ leicht durch eine Aufspaltung zwischen den C-Atomen 5 und 6 herausschneiden lässt.

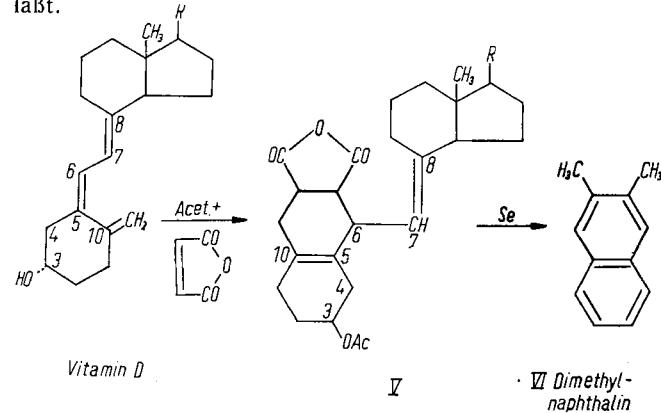


Abb. 8. Zur Konstitutionsermittlung des Vitamins D

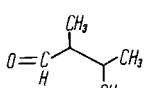
Der Ring A des Vitamins wurde durch eine besonders interessante Abwandlung des Moleküls gefaßt (Abb. 8): Vitamin D reagiert nach Acetylierung mit Maleinsäure-anhydrid zum Addukt V, das bei der Dehydrierung mit Selen das 2.3-Dimethyl-naphthalin (VI) liefert, dessen Ent-

stehung durch eine bis dahin nicht beobachtete Reduktion von Carboxyl-gruppen zu Methylgruppen zu deuten ist, was durch Modellversuche belegt werden konnte.

Damit war die Konstitution des Vitamins D₂ eindeutig gesichert. Das aus Dehydro-cholesterin entstehende Vitamin D₃ unterscheidet sich von dem hier besprochenen Abwandlungsprodukt des Ergosterins – wie schon früher dargelegt – nur im Bau der Seitenkette; seine kürzlich geglückte Totalsynthese durch H. H. Inhoffen bildet den krönenden Abschluß der Chemie des antirachitischen Vitamins.

Das Lumisterin zeigt in seinem chemischen Verhalten weitgehende Analogie mit der Muttersubstanz; es erwies sich als ein an C-10 raumisomeres Produkt VII (Abb. 9), während das Tachysterin – wie das Vitamin D₂ – vier Doppelbindungen und drei Ringe enthält. Ihm konnte die Struktur VIII zugeordnet werden, die durch die Darstellung identischer Hydrierungsprodukte aus Vitamin D₂ und Tachysterin gestützt wird.

Bei der Reduktion des Tachysterins mit Natrium und Alkohol entsteht unter anderem ein Dihydro-tachysterin



Methyl-isopropyl-acetaldehyd

mit konjugierter Lage der beiden semicyclischen Doppelbindungen. Dieser Stoff zeigt nach den Untersuchungen von F. Holtz im Göttinger Laboratorium keine antirachitische Wirksamkeit, erhöht jedoch den Calcium-Spiegel des Blutserums und wird zur Behandlung der idiopathischen und hypoparathyroiden Tetanie verwendet. Es hat in Deutschland die Bezeichnung AT 10 (antitetanisches Präparat Nr. 10) erhalten (s. Abb. 10).

In welcher Reihenfolge und unter welchen Bedingungen entstehen die besprochenen Abwandlungsprodukte aus dem Ergosterin? Windaus stellte aus den bis 1932 bekannt ge-

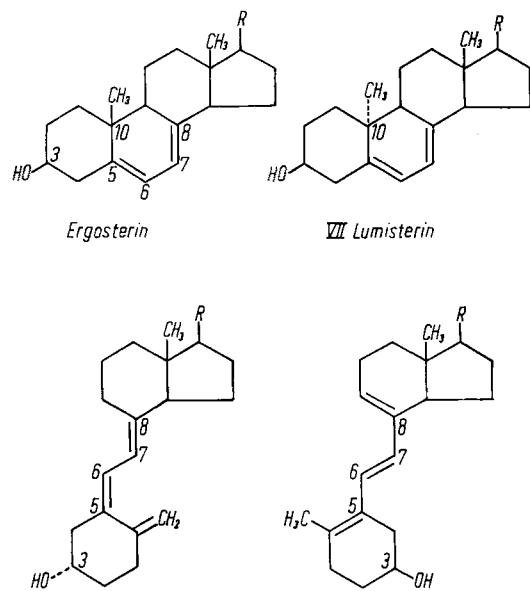


Abb. 9. Ergosterin und seine bei UV-Bestrahlung entstehenden Umwandlungsprodukte

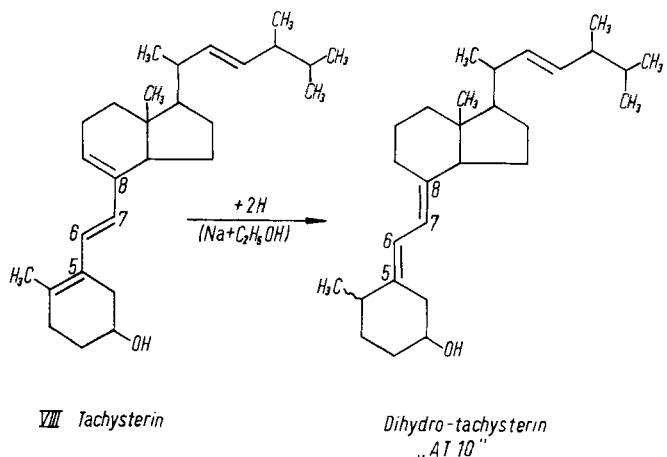
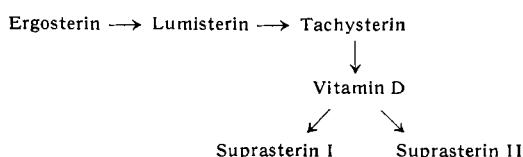


Abb. 10. Der Übergang von Tachysterin in AT 10

wordenen Erfahrungen eine photochemische Reaktionsreihe der folgenden Art auf:



Danach sollte das Vitamin D in irreversiblem Ablauf über Lumisterin und Tachysterin entstehen. Heute wissen wir mehr über diese bemerkenswerte Photo-Isomerisation. Durch neuere Arbeiten von *Velluz* in Paris, die durch Untersuchungen von *Havinga* in Leiden ergänzt worden sind, hat es den Anschein, daß die Reaktionsfolge durch das Schema der Abbildung 11 wiederzugeben ist. Die besonderen Merkmale dieses Reaktionsschemas liegen in der Entdeckung

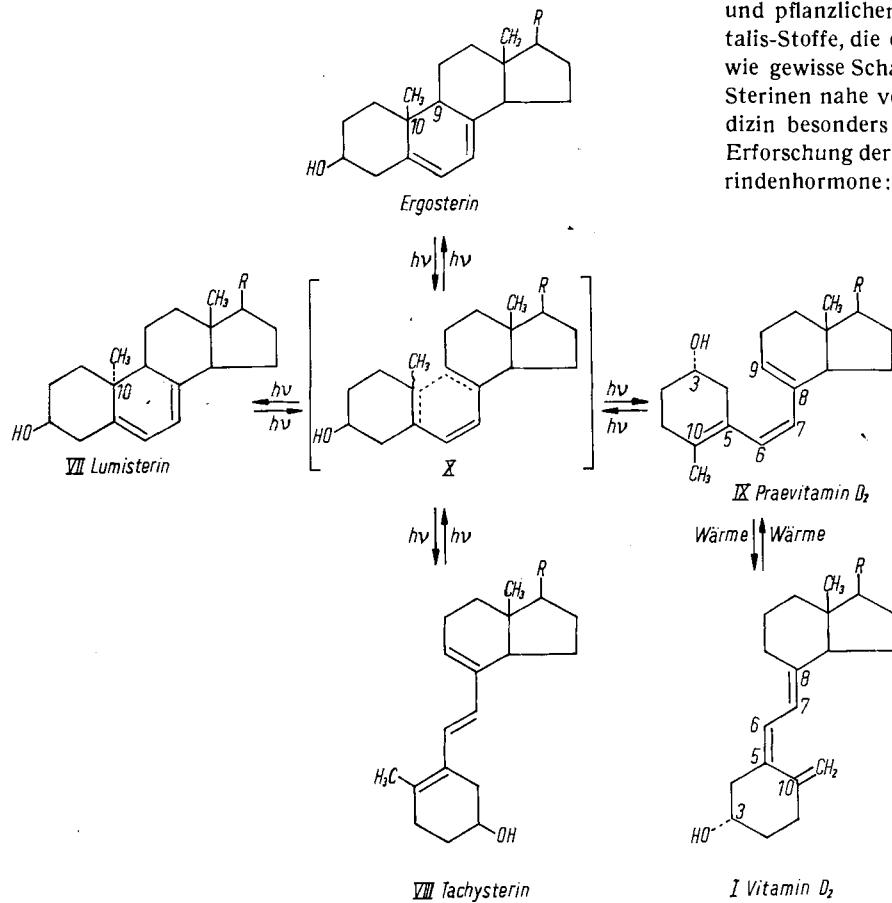


Abb. 11. UV-Bestrahlungsschema nach *Velluz*

eines von *Velluz* in reiner Form isolierten weiteren Umwandlungsproduktes, des Praevitamins D₂ (IX), das bei der Bestrahlung des Ergosterins neben Lumisterin (VII) und Tachysterin (VIII) aus einem von *Havinga* postulierten photochemisch angeregten Zustand (X) des Ergosterins entstehen soll. Alle Reaktionen sind reversibel. Das Vitamin D₂ bildet sich nach *Velluz* nicht in direkter photochemischer Reaktion, sondern steht in einem thermisch bedingten Gleichgewicht mit dem Praevitamin. Das vorliegende Schema gibt wesentliche Fortschritte unserer Kenntnis wieder, doch erscheint es möglich, daß es noch nicht den vollkommenen Ausdruck des wahren Geschehens darstellt. Die besprochene Photoreaktionskette ist in der organischen Chemie bisher ohne Beispiel geblieben und verdient daher besondere Beachtung.

Kaum vermag man zu entscheiden, wo die größere Bedeutung der besprochenen Arbeiten liegt; in der Konstitutionsermittlung des Vitamins D, in der Erweiterung unserer Kenntnisse von der Bedeutung der Sterine für den Lebenshaushalt, in der Analyse der photochemischen Prozesse oder aber in der praktischen Auswirkung, die sie in der Folgezeit in der erfolgreichen Bekämpfung der Rachitis durch reine Vitamin-D-Präparate erfuhren? Wir wissen, daß *Adolf Windaus*, der sich nach seinem eigenen Worten „nie um praktische Erfolge, sondern um wissenschaftliche Erkenntnisse“ bemühte, jedes dieser Ergebnisse in der ihm eigenen Bescheidenheit gleichermaßen als Geschenk empfand. Im Jahre 1928 wurden die Arbeiten durch Verleihung des Nobelpreises für Chemie an ihn ausgezeichnet.

Die sich zeitlich an die Konstitutionsermittlung des Vitamins D anschließende weitere Entwicklung der Sterinchemie erinnert fast an ein Märchen. Nicht nur die Gallensäuren und das Vitamin D erwiesen sich als Verwandte des Cholesterins; es bestätigte sich in der Folge die von *Windaus* frühzeitig geäußerte Vermutung, daß auch die tierischen und pflanzlichen Herzgifte, die Krötengifte und die Digitalis-Stoffe, die er in zahlreichen Arbeiten untersuchte, sowie gewisse Schaumbildner der Pflanzen, die Saponine, den Sterinen nahe verwandt sind. Für die Physiologie und Medizin besonders bedeutsam wurden die Ergebnisse in der Erforschung der Keimdrüsenhormone und der Nebennierenrindenhormone: Sowohl die für die Fortpflanzung des Menschen und der Säugetiere, also für die Erhaltung der Art unentbehrlichen weiblichen und männlichen Sexualhormone Östradiol, Progesteron und Testosteron als auch die für die Erhaltung des individuellen Lebens notwendigen Hormone der Nebennierenrinde, die Cortine, zu denen die klinisch bedeutenden Präparate Cortexon, Cortison und Dehydrocortison zu zählen sind, erwiesen sich als Sterinderivate. Man faßt heute alle diese zu einer großen neuen Stoffklasse gehörenden Verbindungen nach einem Vorschlag von *Callow* und *Young* als „Steroide“ zusammen. An vielen Laboratorien der ganzen Welt, an Hochschulen, in Forschungsinstituten und in der Technik wird heute die Chemie der Steroide bearbeitet, die Zahl der täglich erscheinenden Publikationen ist entsprechend der Bedeutung dieser Stoffe für den Arzneischatz des modernen Arztes kaum zu überblicken.

Der von *Windaus* angeschlagene Quell hat sich zu einem großen, viel-

fach verästelten Strom entwickelt, und wir stehen voller Bewunderung und Ehrfurcht vor der am Anfang dieser ungeahnten Entwicklung stehenden Überzeugung eines Mannes, der mit genialer Intuition diesen Lauf voraussah. Schon zu einer Zeit, da viele — auch bedeutende — Kollegen, denen dieser geniale Zug verborgen war, *Adolf Windaus* als Chemiker charakterisierten, der „sich nur mit dem Cholesterin beschäftigt“, konnte dieser selbst — scheinbar paradoxerweise — aussprechen, er interessiere sich in Wahrheit gar nicht für den chemischen Bau irgendeiner einzelnen Verbindung, sondern nur für die großen stofflichen Zusammenhänge in der Natur. Das große Reich der Steroide ist seit den dreißiger Jahren von zahlreichen Chemikern erobert worden, einige von ihnen waren *Windaus*-Schüler, alle aber bauten auf dem Grund, den *Windaus* in der genaueren Erforschung der Sterine gelegt hatte, ohne den die Erforschung der physiologisch bedeutsamen Steroide undenkbar gewesen wäre.

Schon die skizzierte Entwicklung der Sterinchemie in den Händen und unter dem Einfluß von *Adolf Windaus* macht deutlich, daß dieser alles andere als „einseitig“ war. Er war groß in der Beschränkung auf Wesentliches und Sinnvolles, er kannte die Grenzen des jeweils Möglichen, aber er sah die Weite und Tiefe eines Raumes, noch bevor die erste Tür zu ihm mühsam geöffnet wurde. Jedoch darf man neben dem mit dem Namen *Windaus* vornehmlich verbundenen Arbeitsgebiet nicht vergessen, wie reich seine Ernte auch auf anderen Gebieten der Naturstoffchemie gewesen ist, und zu wievielen Themen er seine Mitarbeiter anregte, denen er dann in vorbildlich selbstloser Weise die selbständige Bearbeitung überließ. So förderte er seine Schüler, ließ sie eigenständig wachsen und bildete eine Schule von hohem Rang.

Wir wollen uns noch an eine Untersuchungsreihe erinnern, die der junge Freiburger Privatdozent — neben seiner Beschäftigung mit dem Cholesterin — gemeinsam mit *Franz Knoop* unternahm und die seinen Namen wohl zuerst bekannt gemacht hat. Der Gedanke, ob man nicht dem Übergang von Zucker in Eiweißstoffe dadurch auf die Spur kommen könne, daß man Zucker mit Ammoniak behandelte, ob man nicht auf diese Weise die Grundmoleküle des Eiweiß, die Aminosäuren, gewinnen könne, führte zu einer unerwarteten Beobachtung. Die Ausgangsidee war falsch, aber man erhielt Derivate des Imidazols. Läßt man Zinkhydroxyd-Ammoniak auf Traubenzucker einwirken, so wird dieser zunächst in Methylglyoxal, das sich als Osazon abfangen läßt, und Formaldehyd aufgespalten, die hierauf mit Ammoniak in Reaktion treten (Abb. 12).

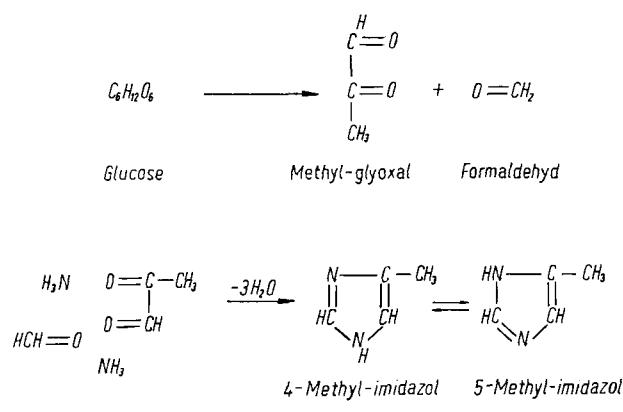


Abb. 12. Imidazol-Bildung aus Glucose

An diesen Befund schloß sich eine nähere Untersuchung über diese neu zugänglich gewordene Stoffklasse an; in deren Verlauf wurde die Konstitution der Aminosäure

Histidin als eines Imidazolyl-alanins erkannt und das sog. Histamin entdeckt, ein für die Physiologie und Pharmakologie besonders interessantes Gewebshormon von starker, noch in einer Verdünnung von 1:20 Milliarden nachweisbarer Wirkung. Histamin beeinflußt den peripheren Kreislauf durch Erweitern der Blutkapillaren, es tritt bei Überempfindlichkeitsreaktionen vermehrt auf, bringt die glatte Muskulatur der Gebärmutter zur Kontraktion und steigert die Darmperistaltik.

1929 wollte *Windaus* das Gebiet der Imidazol-Derivate, dem er lange Zeit keine Aufmerksamkeit mehr geschenkt hatte, noch einmal betreten. Durch die Arbeiten der Holländer *Jansen* und *Donath* war das antineuritische Vitamin B_1 , dessen Fehlen für die Symptome der Beri-Beri-Krankheit mitverantwortlich ist, isoliert worden, und nach den ersten Analysen sollte es eine Zusammensetzung besitzen, die auf ein Imidazol-Derivat zutreffen konnte. Um das zu prüfen und seine alte Erfahrung zu nutzen, nahm *Windaus* mit einer Reihe von Mitarbeitern die Strukturermittlung des Vitamins B_1 auf. Es zeigte sich aber bald, daß die von den holländischen Autoren aufgestellte Formel nicht richtig war, sie hatten den Schwefelgehalt des Vitamins übersehen, der in Göttingen entdeckt wurde. Obwohl sich damit die Hoffnung zerschlug, ein neues Imidazol-Derivat aufzufinden und die Bedeutung dieses Stofftypus zu erweitern, wurde die Konstitutionsermittlung des Vitamins B_1 fortgesetzt, und der Göttinger Arbeitskreis hat parallel zu den Arbeiten von *Williams* wesentliche Beiträge zur Aufklärung des komplizierten Baus und der sich daran anschließenden technischen Gewinnung dieses bedeutungsvollen Heilmittels geliefert.

Von weiteren Naturstoffen, die z.T. noch in der Freiburger Zeit bearbeitet wurden, möchten wir nur noch das Alkaloid der Herbstzeitlose, das Colchicin, nennen, das sich später in den Händen anderer Autoren als Vertreter einer neuen, einen ungesättigten Siebenring von Tropolonstruktur enthaltenden Stoffklasse erwies und an dem man zuerst die für die Genetik bedeutsame, Polyploidie erzeugende Wirkung eines sog. „Mitosegiftes“ erkannte.

Hier wollen wir die Betrachtung des wissenschaftlichen Werkes von *Adolf Windaus* abbrechen. Zwar tritt uns ein Mensch in seinem Lebenswerk am deutlichsten vor Augen, aber alle Seiten seines Wesens vermag es nicht widerzuspiegeln. Darum möchten wir versuchen, das gewonnene Bild noch durch einige Züge zu ergänzen. Man fragt gern, wie ein bedeutender Forscher zu dem Anfang seines Werkes gelangt, wie sich die Stunde vorbereitet, in der er die Entscheidung über sein Werk mit der Wahl seines Problems fällt.

Es ist bemerkenswert, daß die Tradition des Elternhauses den jungen *Windaus* nicht auf den Weg zur Naturforschung wies. Die väterlichen Vorfahren waren seit mehr als 200 Jahren Raschmachermeister, Tuchmacher und Fabrikanten und die mütterlichen zumeist Handwerker. Auf dem Gymnasium in Berlin gab es so gut wie keinen naturwissenschaftlichen Unterricht, hier fesselt den Schüler die deutsche und die ausländische Literatur, aber er gewinnt die Vorstellung, „daß die Beschäftigung mit der schönen Literatur eine Liebhaberei, aber kein Lebensberuf sei“. In den letzten Schuljahren hört er dann zufällig von den Entdeckungen eines *Robert Koch* und eines *Louis Pasteur*, sie begeistern ihn und führen zu dem Entschluß, Medizin zu studieren. Obwohl die Mutter sich wünscht, der Sohn möge in die Fabrik des verstorbenen Vaters eintreten, beeinflußt sie die Wahl des Berufes nicht. Dankbar gedenkt *Windaus* ihrer in seiner akademischen Antrittsrede vor der Preußischen Akademie der Wissenschaften im Jahre 1937 mit den

Worten: „Mir ist es zum Glück ausgeschlagen, daß ich in den entscheidenden Jahren suchen durfte, was meiner Begabung gemäß war und was mir Freude machte.“

Der junge Student der Medizin konnte den anatomischen Vorlesungen und den Präparierübungen aber kein Interesse abgewinnen, dagegen packte ihn besonders die große Chemie-Vorlesung von *Emil Fischer*. Von ihm wird in *Windaus* Begeisterung für die Chemie und die Überzeugung geweckt, diese Wissenschaft sei dazu berufen, Lebensvorgänge aufzuklären. Wir hörten bereits von den Folgen dieses Einflusses. *Windaus* beschloß, sich nach dem Physikum gründlich chemisch auszubilden, und er erzählt selbst, daß die Chemie im Institut von *Kilian* ihn immer stärker fesselt: „anfangs habe ich“ — so schreibt er — „noch einige der üblichen medizinischen Vorlesungen gehört, aber ich habe die Medizin dann immer mehr vernachlässigt und schließlich ganz aufgegeben“. Dafür entwickelt sich die Freude am Erschließen der Zusammensetzung von Stoffen, und es entfaltet sich ein Grundzug des künftigen Experimentators, den er selbst später folgendermaßen formuliert: „Der Ausgangspunkt meiner Arbeiten war immer eine experimentelle Beobachtung und nicht eine theoretische Deduktion. Es scheint, daß die induktive Methode meiner Begabung am ehesten angemessen ist.“ Wie kennzeichnend für ihn ist die sachliche und bescheidene Art dieser Selbstanalyse. Wir haben vorhin gewagt, von seiner genialen Intuition zu sprechen, dürfen es aber nicht, ohne hinzuzufügen, daß

Adolf Windaus selbst diese Eigenschaft nicht gelten lassen wollte. Beharrlichkeit und Toleranz, Sorgfalt und Konzentration lehrte er seine Schüler als Erfolg verbürgende Qualitäten.

Damit nähern wir uns dem Menschen *Windaus*, dessen schlichte und liebenswürdige, ungemein sachliche und jedem das Seine zubilligende Art von starkem Einfluß auf seine Umgebung, insbesondere auf seine Schüler, gewesen ist. Er lobte selten, tadelte meist nur durch Schweigen; seine Sprache war klar und sparsam, jede Redensart war ihm verhaßt, dichterische Zitate erschienen ihm überflüssig. Im Institut strahlte von ihm eine Ruhe aus, die unsere Arbeit ungemein förderte, jedes laute Wort und jeden unsachlichen Streit im Keim erstickte. Sein Gerechtigkeitssinn und seine Wahrheitsliebe brachten *Windaus* in eine gefahrvolle Opposition zu den Machthabern des Nationalsozialismus, denen er keinerlei Konzessionen zu machen bereit war. Seine Offenheit und sein Mut, die aufrechte Haltung, mit der er der Zeit von 1933 bis 1945 begegnete, machten die Waffen derer stumpf, die wiederholt versuchten, ihm und seinem Institut zu schaden.

Adolf Windaus gehörte zu jenen großen Persönlichkeiten, deren Dasein man als Geschenk und Verpflichtung für die Gestaltung des eigenen Lebens empfindet, weil sie die edelsten Prädikate menschlichen Daseins anderen beispielgebend vorleben.

Eingegangen am 11. August 1960 [A 68]

Totalsynthese des Chlorophylls*)

Von Prof. Dr. R. B. WOODWARD

Department of Chemistry, Harvard University, Cambridge, Mass. (USA)

Im Verlauf von vier Jahren gelang die Synthese des Chlorophylls *a* aus vier relativ einfachen Pyrrol-Derivaten. Eine neue Porphyrin-Synthese verläuft in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von etwa 50%. Das Produkt ist nicht mit anderen Porphyrinen verunreinigt. Durch Erhitzen des oxydierten Porphyrins in Essigsäure gelang erstmals die direkte Umwandlung eines Porphyrins in ein Purpurin. Dieses wird photochemisch und durch anschließende Hydrolyse in racemisches Chlorin 5 übergeführt. Die Racemat-Trennung gelingt über die Chinin-Salze. Die Arbeit zeigt, daß eine so gezielte Synthese nur auf Grund eingehender theoretischer Überlegungen möglich ist.

Unter allen organischen Naturprodukten dürfte Chlorophyll *a*, das grüne Hauptpigment der Pflanzen, das verbreitetste und am deutlichsten sichtbare sein. Es kann nur wenige geben, die den Schmuck seiner Farbe nicht bemerken, und uns allen kommt seine zentrale Rolle bei der Umwandlung des Sonnenlichtes in Substanz und Nahrung zugute. Die fruchtbare chemische Untersuchung dieser grünen Plakette des Lebens begann relativ spät. Denn Chlorophyll *a* ist sehr reaktionsfähig, empfindlich und eine komplizierte Verbindung. Erst als das Genie *Willstätter* sich zu Beginn dieses Jahrhunderts des Problems annahm, gelangen die ersten sicheren Schritte. *Willstätter* isolierte den Farbstoff sowie das nahe verwandte und häufig in geringerer Menge als Begleiter auftretende Chlorophyll *b* in reiner Form, fand die richtige Summenformel und legte ein tragfähiges und umfangreiches Fundament aus Umwandlungen und Abbaureaktionen. Die Größe dieser Leistungen kann man daran ermessen, daß auch heute noch, mehr als fünfzig Jahre später, die Isolierung reinen Chlorophylls keine leichte Aufgabe ist, und daß die von *Willstätter* angegebene Summenformel wiederholten Anfechtungen zum Trotz noch heute gilt. Nach diesen grundlegenden Arbeiten

verging einige Zeit, ehe gegen Ende der zwanziger Jahre drei neue Gruppen mit Untersuchungen auf dem Chlorophyll-Gebiet begannen. *Stoll*, der sich bereits als Mitarbeiter *Willstätters* hervorgetan hatte, nahm die Arbeiten zusammen mit *Wiedemann* wieder auf und leistete, ebenso wie *Conant* an der Harvard-Universität, bedeutende Beiträge. Bei weitem die größte Leistung vollbrachten aber *Hans Fischer* und seine Mitarbeiter im München. Unmittelbar nach der dramatischen Untersuchung des Blutfarbstoffes widmete *Fischer* sich mit ganzer Kraft dem Chlorophyll**) und trug in etwa fünfzehn Jahren eine monumentale Fülle von Tatsachen zusammen. Im Verlaufe dieser nach Umfang und Tiefe nahezu einzigartigen Untersuchungen wurde das Molekül in immer neuer Weise abgewandelt und in seine Bestandteile zerlegt, so daß der Zauber und die Schwierigkeiten der Chemie des Chlorophylls und der mit ihm verwandten Stoffe sich deutlich offenbarten. Als Krönung dieser Arbeiten konnte 1940 eine Strukturformel vorgeschlagen werden, die bis auf stereochemisches Detail das Molekül vollständig wiedergab. Schließlich klärten *Linstead* und

**) Im amerikanischen Manuskript steht hier: „Fresh from his dramatic conquest of the blood pigment, Fischer hurled his legions into the attack on chlorophyll...“ — Der Übersetzer bedauert, daß so plastische Formulierungen in deutschen wissenschaftlichen Zeitschriften nicht üblich sind.

*) Vortragen vor der Basler Chemischen Gesellschaft am 5. Mai 1960. Eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse erschien in J. Amer. chem. Soc. 82, 3800 [1960].