

# ANGEWANDTE CHEMIE

89. Jahrgang 1977

Heft 9

Seite 575–684

## Heinrich Wieland hundert Jahre: Sein Werk und Vermächtnis heute<sup>[\*\*]</sup>

Von Bernhard Witkop<sup>[\*]</sup>

Vielen Freunden und Schülern *Heinrich Wielands* ist der Reigen seiner Geburtstage noch in guter Erinnerung. Angefangen hat es mit dem Sechzigsten, der auf höchstes Geheiß von den Mitgliedern des Staatslabors nur „ohne jede Beziehung“ gefeiert werden durfte. Der 65. bescherte uns eine ausführliche Würdigung seines Lebenswerkes durch seine Schüler<sup>[1]</sup>. Vom stillen Achtzigsten<sup>[2]</sup> spricht der Dank mit *Goethes* Gedicht<sup>[3]</sup>. Auch wir sind heute „feierlich bewegt“, und die Erinnerungen sind stark genug, um seine Präsenz zu fühlen. Von Wielands engsten Münchner Freunden sei *Hans Fischer* erwähnt, von dem er in einem bewegenden Nachruf<sup>[4]</sup> schreibt: „Den schweren Erschütterungen der letzten Kriegsjahre war offenbar die innere Widerstandskraft, für deren Schwächung bereits Anzeichen zu erkennen waren, nicht mehr gewachsen. Die Osterglocken konnten ihn nicht mehr vom letzten ersten Schritt zurückhalten. Dies geschah am 31. März, am Ostersonntag 1945.“ Der andere enge Freund, *Walter Gerlach*, ist die lebende Verbindung zu einer großen und einmaligen wissenschaftlichen Tradition, von der sich die heutige Generation nur noch schwer ein Bild machen kann. Doch wird uns hier ein kritischer Rückblick in die Vergangenheit von Nutzen sein, und es scheint angebracht, uns von der Physik, der logischeren und exakteren Wissenschaft, führen zu lassen, so daß uns die Deutung der Vergangenheit der organischen Chemie besser gelingen möge. Beginnen wir mit dem berühmten Versuch von *Stern* und *Gerlach* aus den Jahren 1920 bis 1923, als die beiden Forscher Strahlenbündel paramagnetischer Silberatome durch ein inhomogenes Magnetfeld sandten<sup>[5–7]</sup>. Was sie da entdeckten, war das bedeutsame Phänomen der Richtungsquantelung. Es bildet den Beginn einer Epoche der Physik, die uns das Magnetron, den Elektronenspin, die Entwicklung der Molekularstrahltechnik<sup>[8]</sup> und schließlich Kernresonanz, Laser und Maser bescherte<sup>[9]</sup>. Wenn wir die Veräste-

lung dieser Entwicklung betrachten, gewinnen wir einen Einblick in die „Feinstruktur“ eines kleinen Ausschnittes aus dem Spektrum der Physik. Hier haben wir unser Vorbild. Die analytisch-epistemologische Betrachtungsweise wollen wir auf die Entwicklung der modernen organischen Chemie und auf den Beitrag von *Heinrich Wieland* ausdehnen, der die



*H. Wieland*

[1953 in Starnberg von B. Witkop aufgenommen]

Biochemie als einen vernachlässigten Zweig der organischen Chemie zu betrachten pflegte<sup>[10]</sup>.

Die Bedeutung Münchens als Brut- und Kult-Stätte großer Männer und großer Ideen beginnt mit *Liebig*, der das Feuer der Eingebung an *Adolf von Baeyer*, *Richard Willstätter*, *Heinrich Wieland* und viele andere weitergegeben hat (Abb. 1)<sup>[11]</sup>.

[\*] B. Witkop

National Institutes of Health (4-330), Bethesda, Maryland 20014 (USA)

[\*\*] Heinrich-Wieland-Gedenkvortrag, gehalten anlässlich der Festsetzung der Gesellschaft Deutscher Chemiker am 13. September 1977 in München.

Das Gefühl der Zusammengehörigkeit bringt nicht nur *Wieland* zurück in unsere Mitte, sondern auch die Schüler, die nach den Worten von *August Wilhelm von Hofmann* „uns vorangegangen sind“<sup>[12]</sup>. *Liebig* führte seine bei *Kastner* be-

Knallsäure (7) aus Alkohol (1), Salpetersäure und Quecksilber über Methylnitrolsäure (6) gebildet (Abb. 2).

Die Entstehung der Liebigschen Fulminursäure (Abb. 3) oder des 2-Nitromalonamidnitrils (11) aus Quecksilberfulmi-

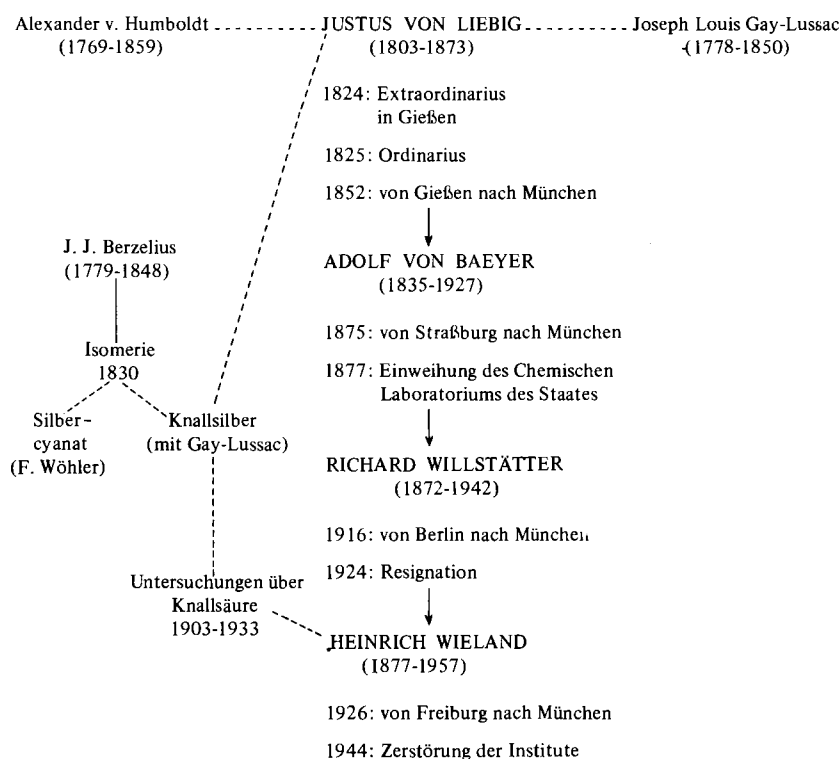


Abb. 1. Der Münchner Lehrstuhl für Organische Chemie im Lauf der Geschichte. Sowohl *Wieland* als auch das Staatslaboratorium begehen 1977 ihren 100. Geburtstag.

gonnenen Versuche über Knallsilber in Paris bei *Vauquelin* weiter: *Gay-Lussac*, im Beisein von *Alexander von Humboldt*, trug sie 1823 in der Akademie vor. Durch *Humboldts* und *Gay-Lussacs* Fürsprache wurde *Liebig* 1824 Extraordinarius der Philosophie in Gießen<sup>[13]</sup>. *Liebig* führte die exakte Analyse

nat durch partielle Hydrolyse zu freier Knallsäure, die nach *Nef* als Carbonyloxim (7a), nach neuerer Erkenntnis<sup>[14]</sup> aber als Formonitriloxid (7b) geschrieben wird, beginnt mit der Dimerisierung zu (Hydroxyimino)acetoneitriloxid (8). An dieses lagert sich Knallsäure (7b) zum Furoxanaldoxim (9) an, das sich zum 4-Nitro- $\Delta^4$ -isoxazolin-5-imin (10), der Präful-

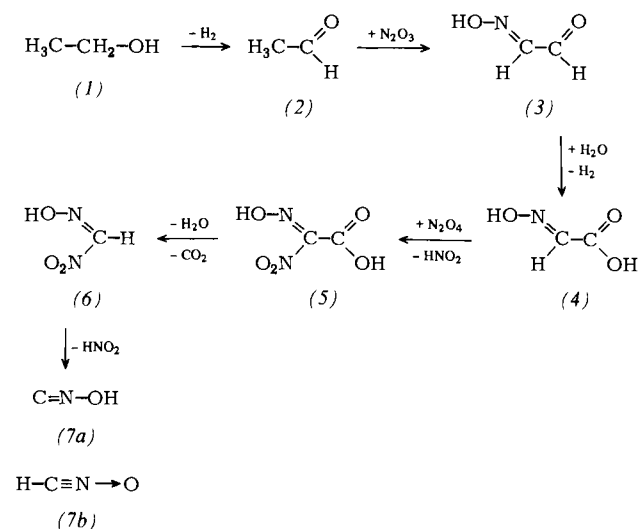


Abb. 2. Bildung von Knallsäure [(7a) oder (7b)] aus Alkohol, Salpetersäure und Quecksilber.

des Silberfulminats aus. *Wieland* knüpfte 1903 an dieses traditionsreiche Gebiet durch seine Aufklärung der Entstehung und der Polymerisation der Knallsäure an. Nach ihm wird

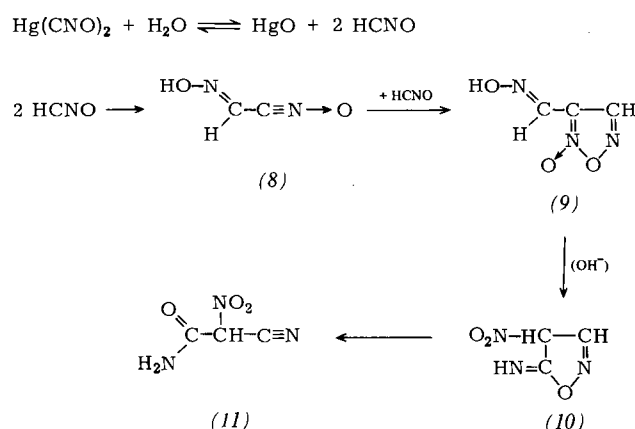


Abb. 3. Dimerisierung von Knallsäure zu Fulminursäure (11).

minursäure *Grundmanns*<sup>[15]</sup>, umlagert. Durch Ringöffnung entsteht dann Fulminursäure (11). So wurde *Wielands* im Prinzip richtiger Mechanismus der Oligomerisierung der Knallsäure erst vor kurzem auf den neuesten Stand gebracht. Für den Historiker ist bemerkenswert, daß der überraschende Befund der gleichen Zusammensetzung von Knallsilber und Silbercyanat 1830 für *Berzelius* der Anlaß war, den Begriff der Isomerie in die Chemie einzuführen. *Wielands* weitere Stick-

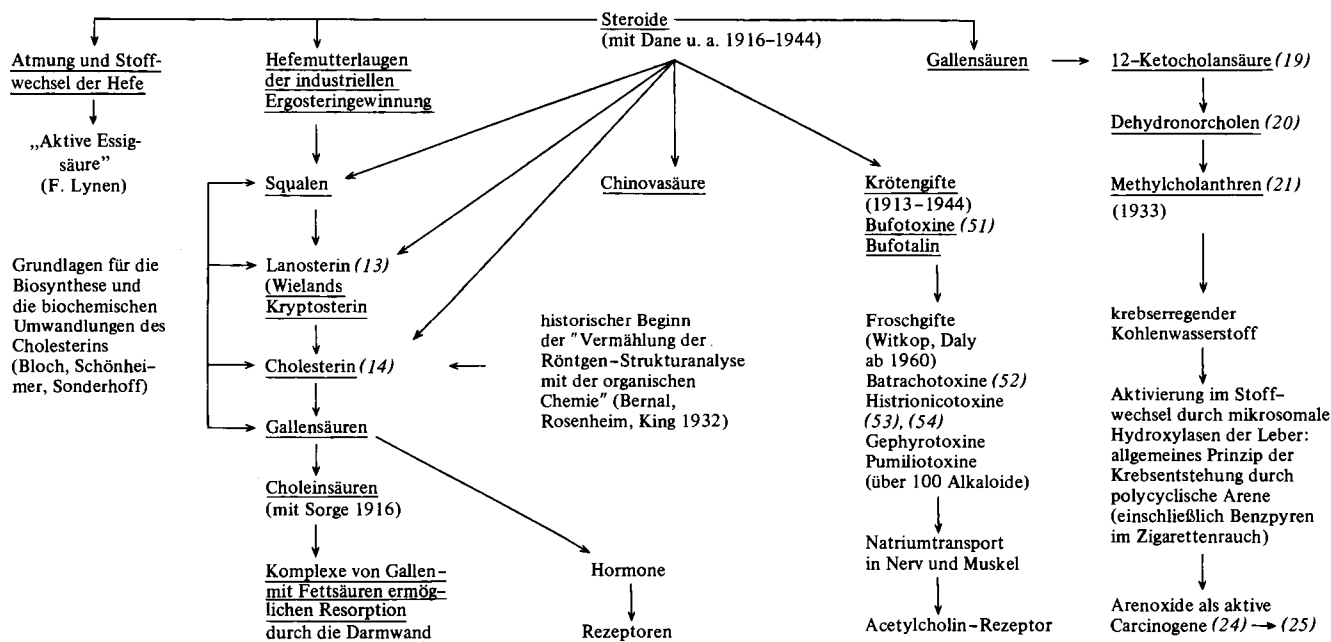
stoffarbeiten, die von *Friedrich Klages* und *Rolf Huisgen* zusammengefaßt wurden<sup>[1]</sup>, führten ins Gebiet der Additions- und Substitutions-Reaktionen, zu den freien Stickstoff-Radikalen, die viel später, vor allem nach der gegückten, von *Wieland* vergeblich angestrebten Synthese der Tetraalkylhydrazine als Antiklopfmittel erwogen wurden, und zu vielen neuen Heterocyclen. Sein Interesse am detaillierten Reaktionsmechanismus gab *Wieland* weiter an *Rolf Huisgen*, dem das große Verdienst zufällt, die klassischen Vorstellungen seines Lehrers durch moderne Methoden und mit Hilfe des gesamten Rüstzeugs der Elektronentheorie, Quantenmechanik und Kernresonanz in ungeahnter Weise erweitert und vertieft zu haben.

Für die geistige Brücke zu *Liebig* (und *Gay-Lussac*) spricht *Wielands* Vorliebe, immer wieder die berühmte Geschichte aus *Liebigs* Abendvorlesung am 12. Februar 1853 zu erzählen. Infolge einer Verwechslung mißbrät ein Versuch, und eine heftige Explosion verletzte nicht nur *Liebig*, sondern auch Mitglieder des königlichen Hauses, die alle, König *Maximilian II.* und seine Gemahlin mit Prinzen und Prinzessinnen eingeschlossen, begeisterte Zuhörer und Zuschauer dieser neuartigen Veranstaltung waren<sup>[16]</sup>. Nach *Wieland* war es die durch ihre Schönheit auffallende Prinzessin *Marie*, die die Situation rettete, indem sie ein Stück Apparatur, das auf ihrem Schoß gelandet war, mit Hofknicks und Lächeln dem verdutzten *Justus* am Katheder überreichte. *Liebigs* Freund *Schönbein* beschreibt das München jener Tage<sup>[17]</sup>: „Von allen Städten Europas hat München wohl die meisten gelehrten Chemiker; denn, irre ich nicht, so leben dort nicht weniger als sieben Professoren, welche ihre Wissenschaft lehren und ihre eigenen Laboratorien besitzen.“

In unserer historischen Betrachtung spielt in der Art und Weise, Forschung zu treiben und zu Papier zu bringen, auch die Frage des Stils eine Rolle. In der wissenschaftlichen Familie

*Liebigs* gibt es Klassiker und Romantiker, die sich unschwer bereits an ihrem Verhältnis zu Kunst und Musik unterscheiden lassen. In seinen Studententagen hatte *Wieland* Schwierigkeiten bei der Zimmersuche, weil er soviel Klavier spielte, daß er in der ganzen Nachbarschaft den Ruf eines „Forte-Pianisten“ genoß. *Wielands* Forschungsweise ist sicher von seinen künstlerischen Neigungen und seiner Naturliebe beeinflusst worden, besonders in der Wahl seiner Themen. Die Details seiner Arbeiten über Naturstoffe (siehe Tafel I und II) sind bekannt, doch lohnt es sich, einige prinzipielle Zusammenhänge aufzuspüren. Für *Wieland* war eine starke physiologische Wirkung, wie sie bei den indianischen Pfeilgiften, Schlangen- oder Krötengiften, tödlichen Pilzen, Strychnin und Opium-Alkaloiden auftritt, ein wichtigerer Gesichtspunkt als reine Systematik. Noch war die Klassifizierung nach biosynthetischen Prinzipien nicht bekannt, doch gelang es *Wieland* intuitiv, sich den Zwischenprodukten der Steroid-Biosynthese zu nähern. So beschäftigten ihn die unerquicklichen Hefemutterlaugen der industriellen Ergosterinergewinnung viele Jahre lang. Zwar isolierte er Squalen und „Kryptosterin“, d.h. Lanosterin (13), doch gelang es erst *Konrad Bloch*<sup>[18]</sup>, diese beiden Vorläufer mit Cholesterin (14) zu verbinden durch die heute in jedem Lehrbuch zu findende stereoselektive intramolekulare Cyclisierung von Squalen-2,3-oxid (12) und anschließende oxidative Umlagerung zum Cholesterin (14) (Abb. 4).

Diese Entwicklung wurde vorangetrieben durch die Markierung mit radioaktiven Substanzen oder Deuterium, ursprünglich von *Rudolf Schönheimer*<sup>[19]</sup>, dem der Begriff der Dynamik der Stoffwechselprodukte<sup>[20]</sup> zu verdanken ist, und später durch *Wieland* und seine Schule, vor allem *Robert Sonderhoff*<sup>[21]</sup>, dem hochbegabten, leider tragisch und früh verstorbenen Biochemiker. Mit dieser neuen Markierungsmethode ließ sich z. B. zeigen, daß Cholsäure (18) ein Oxidationspro-



Tafel I. *Wielands* Arbeiten über Naturstoffe: Gegenüberstellung der statisch-klassischen Naturstoffchemie *Wielands* und der daraus erwachsenen dynamischen Biochemie der Stoffwechselvorgänge. *Wielands* klassische Art, Naturstoffchemie zu betreiben, zeigt sich in der Isolierung und Strukturaufklärung von Schlüsselverbindungen wie Squalen, Kryptosterin und Cholesterin aus den Hefemutterlaugen der industriellen Ergosterinergewinnung. Erst in den vierziger Jahren führten *Konrad Bloch*, *Rudolf Schönheimer* und *Wielands* Schüler *Robert Sonderhoff* die Markierung mit Isotopen ein, durch welche die Biosynthese des Cholesterins und der Gallensäuren aufgeklärt werden konnte. In gleicher Weise dauerte es fast vierzig Jahre nach *Wielands* Synthese des carcinogenen Kohlenwasserstoffs Methylcholanthren, bis der Zusammenhang zwischen der Bildung labiler Arenoxide im Stoffwechsel der Leber oder Lunge und der Krebsentstehung bewiesen wurde. Nur die Chinovasäure, ein pentacyclisches Triterpen aus den Mutterlaugen der Chiningewinnung, hat bisher nicht als Grundlage biochemischer Entwicklungen gedient. *Wielands* Vorstoß in die biochemische Dynamik begann mit Untersuchungen zum Stoffwechsel und zur Atmung der Hefe. Diese Arbeiten führten zum Begriff – und durch *F. Lynen* zur Struktur – der „aktiven Essigsäure“. (*Wielands* Arbeitsgebiete sind in Tafel I unterstrichen.)

dukt von Cholesterin (14) ist und über die Zwischenprodukte (15), (16) und (17) entsteht. Historisch fügen sich die Arbeiten von *Wieland* und *Windaus*, wie in Abb. 5 gezeigt, logisch

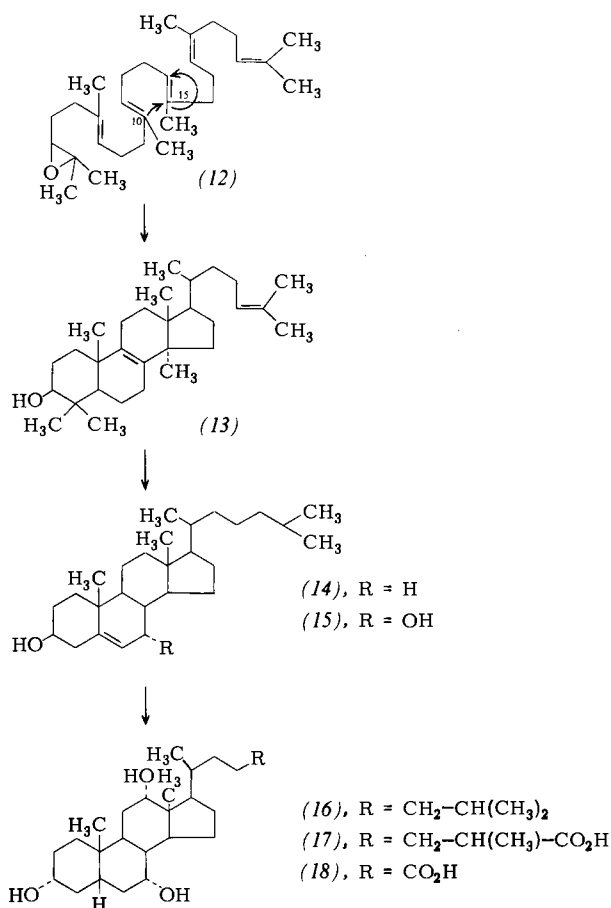


Abb. 4. Biosynthese der Cholsäure (18) durch enzymatische stereoselektive Cyclisierung von Squalen-2,3-epoxid (12) über Lanosterin (13) und Cholesterin (14) unter Wanderung der Methylgruppen an C-10 und C-15.

in diese Entwicklung ein, die durch *Ludwig Aschoff* und *Konrad Bloch* erhebliche medizinische Bedeutung gewann<sup>[19]</sup>.

L. Aschoff	1910	Cholesterinester in atheromatösen Einlagerungen
A. Windaus	1910	Chemische Bestätigung der morphologischen Befunde, Arbeiten über die chemische Konstitution des Cholesterins und verwandter Verbindungen
H. Wieland	1910	Arbeiten über Gallensäure
G. Anitschkow	1913	Modell der Arteriomatose am Kaninchen
S. Thannhauser	1929	Cholesterin-Stoffwechselkrankheiten, Entstehung von Gallensäuren
R. Schönheimer	1925-1933	Beweis für die endogene Entstehung von Cholesterin im tierischen Organismus, Arterioskleroseforschung, Cholesterin-Stoffwechsel

Abb. 5. Arbeiten zum Cholesterin-Stoffwechsel und zur Arteriosklerose [19].

Durch Destillation von 12-Ketocholansäure (19) und Selen-Dehydrierung des Dehydronorcholens (20) stellten *Wieland* und *Dane* Methylcholanthren (21) dar (Abb. 6), das bald als außerordentlich aktiver, krebserzeugender Kohlenwasserstoff erkannt wurde. Historisch verknüpft sich hiermit die lange Suche nach dem Mechanismus, welcher der Erzeugung von Krebs durch polycyclische aromatische Kohlenwasserstoff-

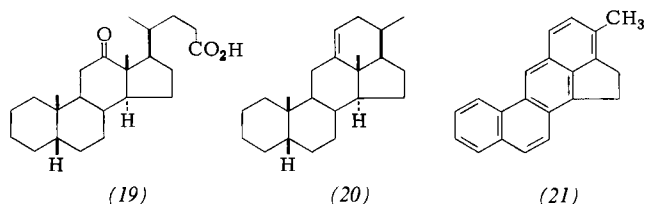


Abb. 6. Bildung von Methylcholanthren (21) aus 12-Ketocholansäure (19) über Dehydronorcholen (20).

fe zugrunde liegt. Dieser Mechanismus hätte sicher *Wielands* besonderes Gefallen gefunden, weil er zeigt, wie sehr ursprünglich rein akademisch anmutende Reaktionen am intermediären Stoffwechsel beteiligt sind.

Die Aktivierung eines solchen Kohlenwasserstoffs erfolgt im Stoffwechsel durch die mikrosomalen Hydroxylasen der Leber oder Lunge, die Cytochrome P-448 und P-450, welche entweder durch Einschlebung eines Sauerstoff-Atoms zwischen Kohlenstoff und Wasserstoff (autoxidable) Phenole<sup>[22]</sup>, oder durch Addition von Sauerstoff an eine Doppelbindung (labile) Aren-oxide<sup>[23]</sup> erzeugen, die dann durch besondere Epoxid-Hydrasen zu *trans*-Dihydrodiolen geöffnet werden. Aus Benzpyren (Abb. 7) entstünde so zuerst das Epoxid (22), das nach allen bisherigen Erfahrungen durch die wenig spezifische Epoxid-Hydrase zum (auch synthetisch erhaltenen) optisch aktiven *trans*-Diol

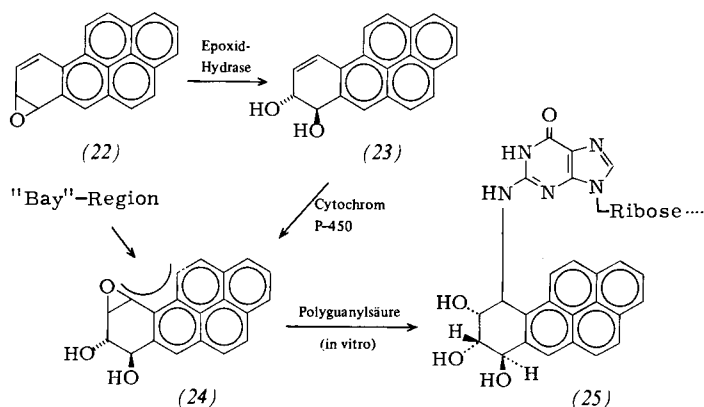


Abb. 7. Mechanismus der Krebsentstehung durch einen carcinogenen aromatischen Kohlenwasserstoff. – Bei dem Leberkrebs verursachenden Aflatoxin B<sub>1</sub> wird in analoger Weise ein intermediäres aliphatisches Epoxid postuliert, das mit Guaninresten der DNA jedoch zu 2-(N<sup>7</sup>-Guanyl)-2,3-dihydro-3-hydroxyaflatoxin B<sub>1</sub> reagiert [26a].

(23) geöffnet werden sollte, aus dem sich dann das vermutlich eigentliche Carcinogen (24), das *trans*-Diolepoxid, bildet, das eine Halbwertszeit von nur wenigen Minuten hat. Dieses sehr kurzlebige Diolepoxid kann in vitro leicht durch die 2-Amino-Gruppe der Polyguanylsäure (25) oder durch Phosphatreste der DNA geöffnet werden<sup>[24]</sup>. In vivo könnten elektrophile Gruppen von Desoxyribo- oder Ribonucleinsäuren in einer

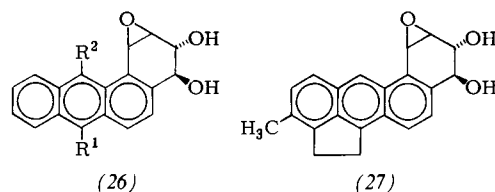


Abb. 8. Als carcinogen vermutete Stoffwechselprodukte von Benzanthracen (26) und Methylcholanthren (27).

Legende zur Farbtabelle (Abb. 16) siehe Seite 583.





durch Einlagerung des polycyclischen Aromaten fast intramolekular verlaufenden Öffnung des Epoxid-Ringes zu Addukten (25) führen, welche fehlerhafte Transkriptionen verursachen, wenn die schadhafte Nucleinsäuresequenz nicht durch einen Reparatur-Mechanismus herausgeschnitten wird<sup>[25]</sup>. Ähnlich ließen sich die als carcinogen vermuteten Stoffwechselprodukte von Benzanthracen und 3-Methylcholanthren als (26) und (27) formulieren (Abb. 8)<sup>[26]</sup>.

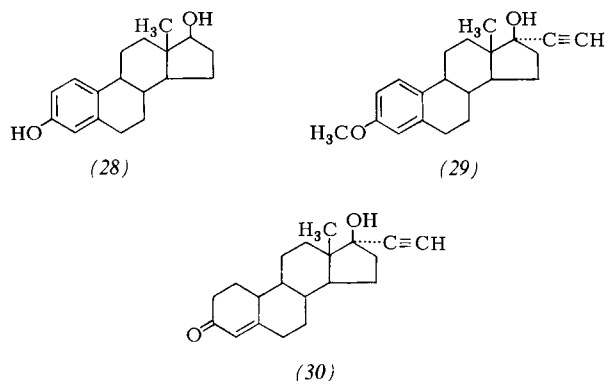


Abb. 9. Schrittweise Änderung der oestrogenen Eigenschaften vom Oestradiol (28) über Mestranol (29) zum empfängnisverhütenden Norethindron (30).

Nicht lange nach der Erschließung des Steroid-Gerüsts durch *Wieland* und *Windaus* wurden die Sexualhormone entdeckt. Ihre systematische Modifizierung (Abb. 9) führt von den Oestrogenen Oestradiol (28) und Mestranol (29) zum bekannten Kontrazeptivum Norethindron (30).

Die Einführung empfängnisverhütender Steroide hat das sprunghafte Ansteigen des Bevölkerungszuwachses wenigstens in den Industriestaaten zum Halten gebracht und damit die Kultur und Sitten der heutigen Generation in einem kaum geahnten Ausmaß verändert. Es gibt wenig Beispiele, die auf so drastische Weise die gegenseitige Abhängigkeit von Wissenschaft und Zivilisation vor Augen führen. Modifizierte Steroid-Derivate aus der Nebenniere, Abwandlungsprodukte des Cortisons, ermöglichen es, das Immunsystem zu dämpfen, und haben damit zur Entwicklung der Organverpflanzung beigetragen. Wie die Steroidhormone das Zellgeschehen so tiefgreifend beeinflussen, hat erst die Forschung der jüngsten Zeit ans Licht gebracht<sup>[27]</sup>. Die Änderung der Zellfunktion durch Hormone verläuft danach in sechs Schritten (Abb. 10).

Die für Gallensäuren und Cholesterin ursprünglich vorgeschlagenen Strukturformeln (Abb. 11) beruhten auf einer zu weit gehenden Anwendung der Blancschen Regel. Der Über-

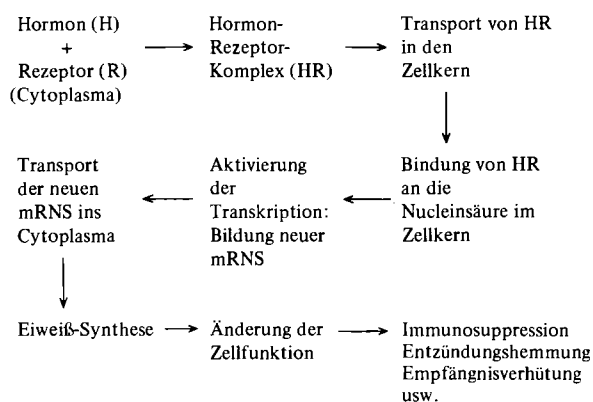


Abb. 10. Wirkungsweise von Steroidhormonen [27].

gang von der alten Formulierung (31) zur neuen (33) ist in der ungewohnten Schreibweise (32) leichter zu fassen.

In gewisser Hinsicht war dieser Irrtum ein Glück (so etwas wie die kirchliche *felix culpa*), denn er führte 1932 zur „Vermählung der Röntgen-Strukturanalyse mit dem Ozean der organischen Chemie“, deren Bedeutung wohl dem Aufstieg der Republik Venedig zur Mittelmeergroßmacht durch „*Lo Spotalizio di Venezia col Mare*“<sup>[28]</sup> zu vergleichen ist. Beim Cholesterin und bei den Gallensäuren führte die Röntgen-Analyse durch *Bernal* und ihre Interpretation durch *Rosenheim* und *King* zur Annahme der „flacheren“ tetracyclischen Struktur (33) statt der von *Wieland* vorgeschlagenen Formel (31) und gab

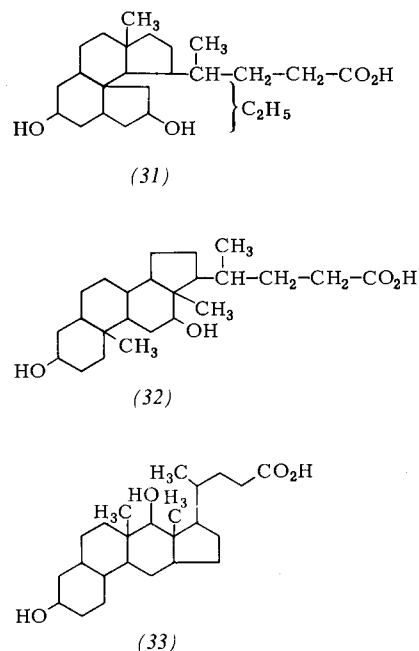
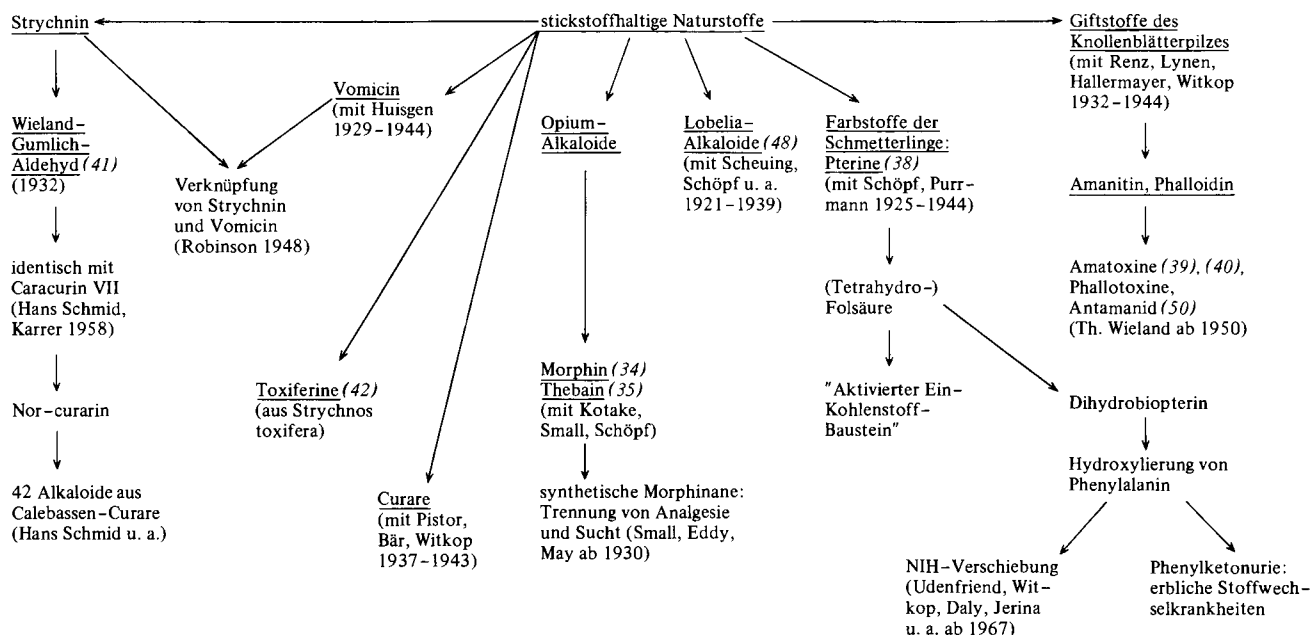


Abb. 11. Vergleich der alten Formulierung der Desoxycholsäure (31) mit der neuen Formel (33) über eine vermittelnde Schreibweise (32).

den Anstoß zu einer Korrektur, die unabhängig davon *Wieland* und *Dane* lieferten. Die „Vermählung“ der beiden Disziplinen aber eröffnete eine neue Ära, die anfänglich von den klassischen Organikern nur mit Widerstreben anerkannt und akzeptiert wurde. Relative und absolute Strukturen wichtiger und schwer zugänglicher Naturstoffe konnten jetzt bis zum letzten sterischen und konformativen Detail enthüllt werden. Genannt sei hier die Analyse der Struktur des Vitamins B<sub>12</sub><sup>[29]</sup>, von der uns *Dorothy Hodgkin* selbst einen besonders eindrucksvollen und lesenswerten Bericht gegeben hat<sup>[30]</sup>. Die weiteren Beispiele sind etwas von einer pro-domo-Warte und im Hinblick auf die Anwendung des Verfahrens der symbolischen Addition von *Isabella* und *Jerome Karle*<sup>[31]</sup> ausgewählt worden.

Bevor wir zu diesen Beispielen kommen, empfiehlt es sich, *Wielands* Arbeiten über stickstoffhaltige Naturstoffe (Tafel II) zu betrachten, vor allem die über Morphin (34), Thebain (35), die Pfeilgifte des Calebassen-Curare, C-Curarin I (36) und C-Curarin III (37), die nicht-basischen Farbstoffe der Schmetterlingsflügel [Xanthopterin (38)] und die Cyclopeptide des Knollenblätterpilzes, z. B. das von *Th. Wieland* später rein dargestellte<sup>[32]</sup> Sulfoxid  $\beta$ -Amanitin (39) und (40) (Abb. 12).

*Wielands* Eingebung und ein der unerwarteten Beobachtung aufgeschlossener Sinn<sup>[33]</sup> waren ihm Führung und Geleit in



Tafel II. Wielands Arbeiten über stickstoffhaltige Naturstoffe wirken als Grundlage biochemischer Entwicklungen noch heute nach. Man muß die traumwandlerische Sicherheit bewundern, mit der er z. B. die Farbstoffe der Schmetterlingsflügel wieder aufgriff und mit Schöpf und Purrmann die Grundlage der Chemie der Pterine schuf, aus der sich die gesamte Dynamik der Folsäure-Komponenten wichtiger Enzyme ableiten läßt, ebenso wie Mechanismen der enzymatischen Hydroxylierung, die zur Entdeckung der NIH-Verschiebung führten. Die Giftstoffe der Knollenblätterpilze wurden von Wielands Sohn Theodor weiter bearbeitet und in der Molekularbiologie in mannigfacher Weise verwendet. Die Antamanide dienten Isabella Karle als Beispiele zur röntgenographischen Untersuchung der Faltung und Entfaltung cyclischer Peptide. Die Opium-Alkaloide wurden in Bethesda von Wielands Schüler L. F. Small, E. Mosettig und E. L. May synthetisch weiter bearbeitet und von Small und Eddy in suchterzeugende und analgetisch wirkende Komponenten getrennt. Im Laboratorium von Paul Karrer zeigte Hans Schmid (1916-1976), wie der aus Strychnin durch Oxidation erhaltene Wieland-Gumlich-Aldehyd in die von Wieland ebenfalls untersuchten Alkaloide aus Calebassen-Curare umgewandelt werden kann. (Wielands Arbeitsgebiete sind in Tafel II unterstrichen.)

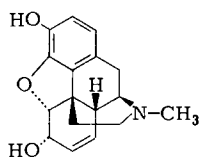
der Wahl seiner Themen, die im besten Goetheschen Sinne „Verdienst und Glück“ verketteten<sup>[34]</sup>. In der Geschichte wissenschaftlicher Entdeckungen muß man wohl zwischen erkannten und unerkannten Glücksfällen<sup>[35]</sup> unterscheiden. In Wielands Werk halten sie sich oft die Waage, oder die Elemente finden sich erst viele Jahre später zum überraschenden Komplex zusammen. Ein gutes Beispiel ist hier der Wieland-Gumlich-Aldehyd (41) (Abb. 13), ein reichlich akademisches Abbauprodukt des Strychnins<sup>[36]</sup>. Diese Verbindung stand sicher irgendwo in einer verstaubten Flasche auf einem der Regale herum, als H. J. Pistor, Karl Bähr und mich 1940 der Auftrag traf, die Pfeilgifte aus Calebassen-Curare zu untersuchen. Dabei wurde auch die Rinde von *Strychnos toxifera* extrahiert und das Toxiferin-I (42), eines der wirksamsten Alkaloide, isoliert<sup>[37]</sup>. Erst nach Wielands Tod im Jahre 1958 knüpfte Hans Schmid im Karrerschen Labor in Zürich die Verbindung zwischen den beiden Substanzen: Nicht nur ist der Wieland-Gumlich-Aldehyd als *N*-Acetylderivat Diabolin (43) und als Methochlorid im Calebassen-Curare vertreten, sondern seine oxidative Dimerisierung liefert fast alle tertiären und quartären Alkaloide [z. B. C-Calebassin (44)], von denen Hans Schmid und seine Mitarbeiter mehr als vierzig in mühsamer Arbeit isoliert haben<sup>[38-41]</sup>. Die komplexen Strukturen wurden schließlich durch Röntgen-Analyse bestätigt<sup>[42]</sup>.

Heinrich Wielands früh verstorbener Bruder Hermann hat das Lobelin (48) in die Pharmakologie und Therapie eingeführt<sup>[43]</sup>. Seine belebende Wirkung auf das Atemzentrum kam Wielands erstem Enkelkind, das nach der Geburt nicht recht atmen wollte, zugute. Man muß sich klarmachen, daß die reiche Ernte der Haupt- und Nebenalkaloide von *Lobelia inflata* eingebracht wurde, als die Trennung und Kristallisation von so zahlreichen, oft isomeren Pflanzenbasen als Kunst

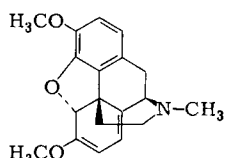
betrieben wurde. Als Kriterium der Reinheit galt der konstante Schmelzpunkt. Wie zu Baeyers Zeiten waren Glasstab und Reagensglas die Hauptapparatur.

Die Lobelia-Alkaloide gewannen auch praktische Bedeutung<sup>[44]</sup>. Wielands Schüler, Georg Scheuing, arbeitete die industrielle Synthese von racemischem Lobelin (48) durch katalytische Hydrierung des Methosulfats von 2,6-Diphenacylpyridin (45) bei C. H. Boehringer in Ingelheim aus (Abb. 14)<sup>[45]</sup>. Hydrierung der freien Base (45) gibt lediglich das Pyridin-dicarbinol (46). Die Hydrierung des Hydrochlorids dagegen liefert das Norlobelanidin (47).

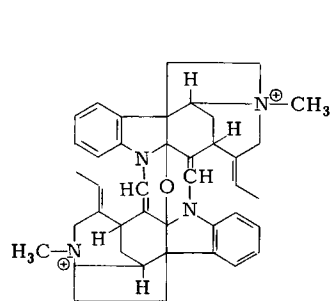
Eine längere Geschichte haben die Opium-Alkaloide, denen Wieland schon 1911 seine Aufmerksamkeit schenkte. Aus Wielands Laboratorium brachte Lyndon Frederick Small in den zwanziger Jahren eine besondere Mission in die USA zurück, der er fast dreißig Jahre seines Lebens widmete: Wie lindert man Schmerzen, ohne Sucht zu erzeugen? In den letzten Jahren ist es gelungen, vor allem durch die wegweisenden Arbeiten von Nathan Eddy und Everette May, synthetische, nicht suchterzeugende Analgetika zu finden und zu zeigen, auf welche Weise sich starke analgetische Wirkung von den unerwünschten suchtmachenden Eigenschaften trennen läßt<sup>[46]</sup>. Durch optische Spaltung eines 5,9-Dialkylbenzomorphans ließ sich ein linksdrehender Antipode (49) bereiten, der analgetisch wirksamer als Morphin war, aber in Rhesusaffen keine Sucht erzeugte und wie *N*-Allylmorphin (Nalorphin) antagonistisch zu Morphin wirkte (Abb. 15). Auch die Vertauschung der Alkylgruppen in 5-Methyl-9 $\alpha$ -propyl-6,7-benzomorphanen gibt lang wirkende Opiat-Antagonisten<sup>[47, 48]</sup>. Die Weiterentwicklung dieses Prinzips einer optischen Spaltung hat bei den *N*-Tetrahydrofurfuryl-noroxymorphanen zu brauchbaren Kandidaten für die klinische Prüfung geführt<sup>[48a]</sup>.



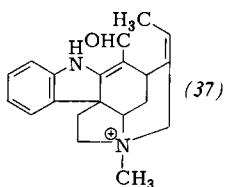
(34)



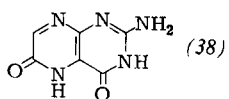
(35)



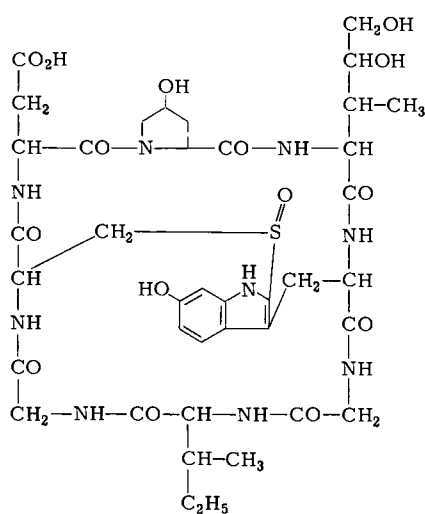
(36)



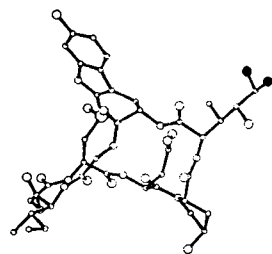
(37)



(38)



(39)

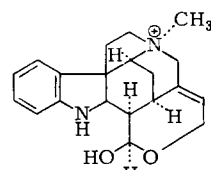


(40)

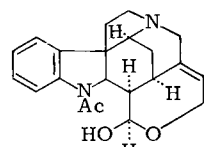
Abb. 12. Einige der von Wieland untersuchten stickstoffhaltigen Naturprodukte.

Erst in jüngster Zeit ist uns ein Verständnis dieser Verhältnisse durch die Auffindung endogener Polypeptide mit Opiat-Wirkung (Endorphin)<sup>[49]</sup> und die unerwartete Existenz von stereospezifischen Narkotika-Rezeptoren im Gehirn möglich geworden<sup>[50]</sup>.

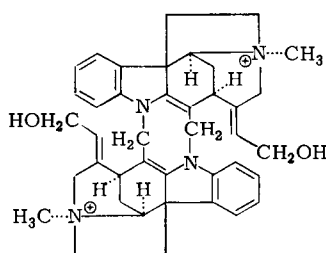
„Die Wahrheiten der Wissenschaft beginnen als Ketzerei, rücken dann zur Rechtgläubigkeit auf, um als Aberglaube zu enden.“ Manche Phasen in Wieland's Arbeiten über die Dehydrierung oder die Farbstoffe der Schmetterlingsflügel lassen sich durch diesen Ausspruch T. H. Huxleys<sup>[51]</sup> charakte-



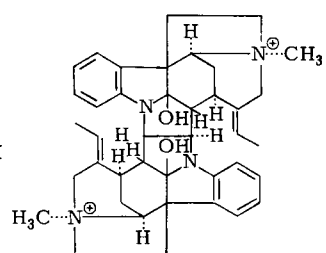
(41)



(43)



(42)



(44)

Abb. 13. Der aus Strychnin gewonnene Wieland-Gumlich-Aldehyd (41) ist nicht nur ein Naturprodukt (43), sondern auch die Muttersubstanz der meisten Alkaloide aus *Strychnos toxifera* und Calebassen-Curare.

risieren. Als Wieland sich 1925 nach einer Anregung seines Schülers Clemens Schöpf entschloß, die Untersuchungen von Frederick G. Hopkins aus den Jahren 1889 bis 1891 wieder aufleben zu lassen, hatte er eine Vorahnung, daß die Pterine im Stoffwechsel eine Rolle spielen. Als sein Schüler W. Koschara Xanthopterin (38) als reguläres Ausscheidungsprodukt im Harn entdeckte<sup>[52]</sup>, verdichtete sich dieser Verdacht. In den Jahren des zweiten Weltkriegs konnten die Arbeiten über Pterine vor allem durch Wieland's Schüler Robert Purmann fortgeführt werden, da sie zu „kriegswichtiger Forschung im Rahmen des Antipernicosa-Faktors“ erklärt wurden. Ähnlich wurde die Curare-Forschung gerettet, weil die Toxiferine und Curarine als starke Muskelrelaxantien als wichtig „für die Kriegschirurgie“ galten. Diese Erinnerungen sind aktuell geworden, weil heute wieder die Frage nach der „Relevanz der Wissenschaft“ gestellt wird. Wieland's Werk zeigt zur Genüge, daß hochqualifizierte Forschung eigentlich immer „relevant“ ist<sup>[52a]</sup>.

Heute sind wir gut unterrichtet über die Bedeutung der Ein-Kohlenstoff-Fragmente<sup>[53]</sup> im Stoffwechsel sowie der Tetrahydrofolsäure und des Dihydrobiopterins als prosthetischer Gruppen wichtiger Enzyme, deren Abwesenheit bei einigen Erbkrankheiten wie der Phenylketonurie<sup>[54]</sup> zu verzögertem Wachstum und Verblöding führt. Die Suche nach Schnellmethoden zur Analyse dieser Enzyme<sup>[55]</sup> führte zur Auffindung der NIH-Verschiebung<sup>[56]</sup>, zur Isolierung von Arenoxiden als intermediären Stoffwechselprodukten<sup>[57]</sup> und schließlich zum Verständnis der Carcinogenese durch polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe, wie oben bereits erörtert.

Der Preis, den ich 1938 für das Privileg, in Wieland's Privatlabor eintreten zu dürfen, entrichten mußte, war die Aufar-



beutung einer halben Tonne teils frischer, teils getrockneter Knollenblätterpilze (*Amanita phalloides*) (Abb. 16). Augenentzündungen und Hautausschläge, die man sich dabei zuzog, wurden mit Stolz als Zeichen des Einsatzes in der Vorhut der Forschung getragen. *Wieland* selbst ermutigte diese Haltung. Als *Rudolf Hallermayer* kurz vor der Kristallisation des Amanitins sich eines Morgens beschwerte: „Herr Geheimrat, heute morgen brauchte ich etwa 10 Minuten, bis ich meine eiterverklebten Augen aufbekam“, da meinte *Wieland*

enzymatische Spaltung von Peptiden und Proteinen mit Bromcyan ein Zusammenhang sichtbar, der sich bis zur Sequenzbestimmung des Immunglobulins (Molekulargewicht 148000 mit über 1200 Aminosäuren) erstreckt<sup>[60a]</sup>. Die Amatoxine (39) und (40) haben sich als selektive Hemmer im Zellkern befindlicher Nucleotid-Polymerasen entpuppt, während die ähnlichen Phallotoxine eine starke Bindungstendenz an das Actin der Hepatocyten aufweisen. Eine dritte Substanz, das lipophile cyclische Decapeptid Antamanid (50), zeigt eine Vor-

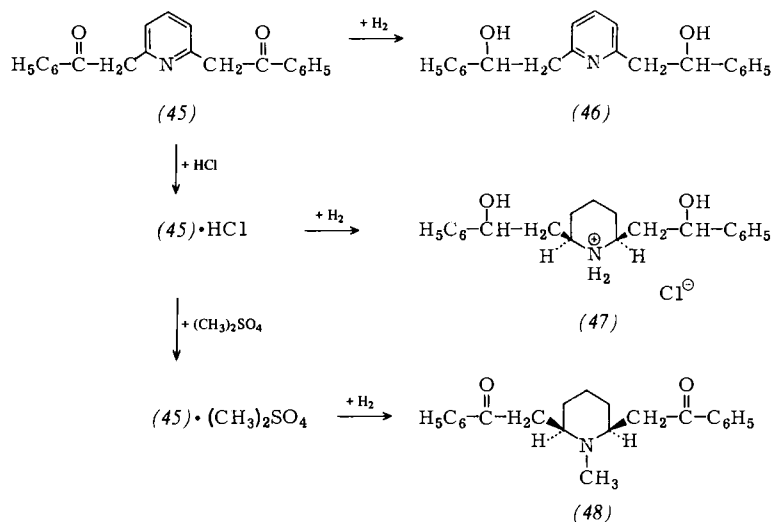


Abb. 14. *Scheuings* Synthese von Norlobelanidin (47) und Lobelin (48) durch katalytische Reduktion des Hydrochlorids und Methosulfats von 2,6-Diphenacylpyridin (45).

mit schlecht unterdrückter Befriedigung: „Wir scheinen jetzt endlich recht wirksame Präparate zu bekommen.“<sup>[58]</sup> Die Saga vom Knollenblätterpilz<sup>[59]</sup> begann mit *Jany Renz* und *F. Lynen* und ist fast ein halbes Jahrhundert später unter der Ägide

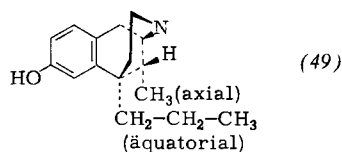


Abb. 15. Optische Spaltung eines Benzomorphans in einen linksdrehenden, analgetisch stark wirksamen, nicht suchtmachenden Antipoden (49) und einen rechtsdrehenden, analgetisch schwach wirksamen, stark suchtmachenden Antipoden.

#### Wirkung in Rhesusaffen

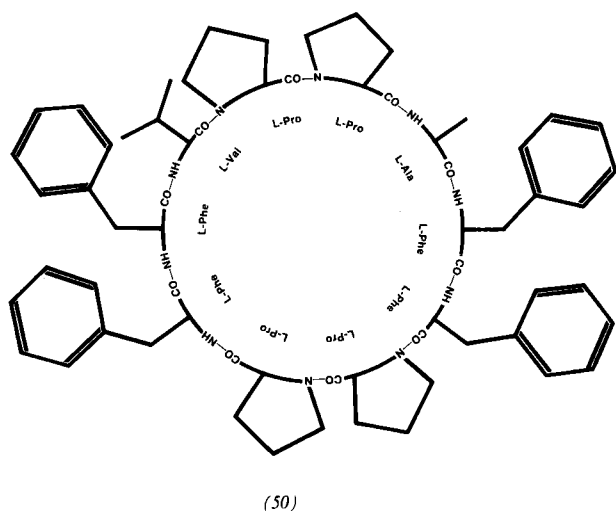
	linksdrehender Antipode (49)	rechtsdrehender Antipode
ED <sub>50</sub>	0,8 mg/kg	12,3 mg/kg
Suchterzeugung	0	stark
Morphin-Antagonismus (Nalorphin = 1)	0,2	0

von *Theodor Wieland* immer noch lebendig und faszinierend<sup>[60]</sup>. Im Rückblick wird zwischen der Beschäftigung mit Phalloidin, dessen Öffnung zum Seco-phalloidin durch *Theodor Wieland* und der allgemeinen Ausnutzung solcher Nachbargruppeneffekte für die äußerst nützliche selektive nicht-

liebe für die Membranen der Leberzellen, die durch diese Bindung vor den toxischen Wirkungen des Phalloidins geschützt werden. Die natürlichen und synthetischen Antamanide bilden Metallkomplexe mit Lithium, Natrium und Calcium. Die eindrucksvollen Röntgen-Strukturanalysen von *Isabella Karle* zeigen, daß das Alkali im pentavalenten Komplex auf dem gefalteten Peptid wie auf einem Sattel sitzt mit einem Molekül Lösungsmittel als Mütze (Abb. 17)<sup>[61]</sup>. Im unkomplexierten Antamanid ist das entfaltete Peptidgerüst von innen nach außen gewendet (Abb. 18). Im Kristallgitter und wahrscheinlich auch in Lösung wird die flexible Struktur durch ein Paar intramolekularer Wasserstoffbrücken vom (5→1)-Typ<sup>[62]</sup> und durch drei<sup>[63]</sup> oder sogar zwölf (Abb. 19)<sup>[64]</sup> strategisch platzierte Wassermoleküle im Gleichgewicht gehalten. Hier gewinnen wir einen Einblick in die Grenzen der Leistungsfähig-

Abb. 16. Bei den Naturstoffen hat sich *Wielands* Vermächtnis besonders auf zwei Gebieten als sehr fruchtbar erwiesen: *Theodor Wieland* hat gezeigt, daß Inhaltsstoffe des Knollenblätterpilzes wichtige Werkzeuge der Molekularbiologie sind, und aus *Dendrobates histrionicus* sind die ersten bei Tieren gefundenen Acetylderivate isoliert worden. – Die Bilder der Frösche stammen zum großen Teil von Dr. C. W. Myers, American Museum of Natural History, New York. (a) bis (c): Knollenblätterpilze (*Amanita phalloides*) in verschiedenen Stadien des Wachstums. Sie enthalten Amatoxine [vgl. (39)], Phallotoxine und das Antamanid (50). Die Bilder stammen von Dr. D. M. Simons, Wilmington, Delaware. (d): *Dendrobates histrionicus*. Er enthält die spirocyclischen Acetylderivate (53) und (54). (e): *Dendrobates auratus*. Er kommt in Panama, Costa Rica, Nikaragua und Kolumbien vor und enthält viele Pumiliotoxine, die alle Derivate des *cis*-Decahydrochinolins sind und zum Teil Acetylen-Substituenten tragen. (f): *Dendrobates viridis*. Neu entdeckte Spezies aus dem westlichen Kolumbien, die hauptsächlich Pumiliotoxin B enthält. (g): *Dendrobates Lehmanni*. Neu entdeckte Spezies [64a], die etwa acht Pumiliotoxine enthält. (h): *Phylllobates auroraenia*, eine Abart des klassischen Pfeilgiftfrosches, der die hochgiftigen Batrachotoxine (52) enthält (siehe Farbtafel Seite 579).

keit der modernen Röntgen-Strukturanalyse und einen Ausblick auf Modelle, die uns näher an die ungewöhnlichen Eigenschaften von Wassermolekülen in Proteinen und Zell-



membranen führen. Die Schutzwirkung des Antamanids gegen Phalloidin deutet auf eine Durchdringung der Leberzellmembran nach Art der Trans-Membran-Proteine (z. B. Glykophorin, das Oberflächen-Glykoprotein der roten Blutkörper-

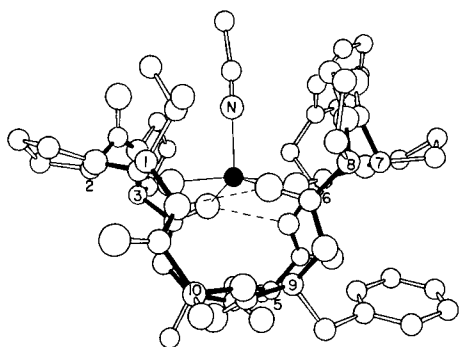


Abb. 17. Im Lithium-Komplex des natürlichen Antamanids sitzt das kovalent fünfwertige Metallion in dem zum Sattel gefalteten cyclischen Decapeptid mit einem Molekül Lösungsmittel (Acetonitril) als „Mütze“. Die Peptid-Carbonylgruppen sind bei dieser Struktur ins Innere, die Amidgruppen nach außen gerichtet [61].

chen) hin. Die Organisation von Wasser in den Höhlen und Kanälen des Antamanid-Kristallgitters gewinnt besonders in dieser Betrachtung Modellcharakter.

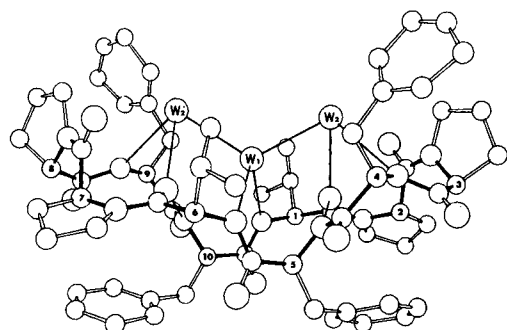


Abb. 18. Im unkomplexierten Trihydrat des synthetischen [Phe<sup>4</sup>, Val<sup>6</sup>]-Antamanids stabilisieren drei Moleküle Strukturwasser (W) über nach innen gerichtete Amidbindungen das entfaltete Decapeptid, in dem die Peptid-Carbonylgruppen nach außen weisen [63].

Von *Wielands* Arbeiten über Krötengifte [Bufotoxin (51)] zu den Froschgiften [Batrachotoxin (52)] scheint nur ein kleiner Schritt (Abb. 20) zu sein: der Schüler variiert ein vom magister ludi gegebenes Thema. Doch wenn es zur Ausführung kommt, zu den Modulationen und Methoden, läßt sich sehen, welche Verfeinerungen und Verkürzungen der Arbeitstechnik es seit 1913, dem Zeitpunkt der Isolierung des herzwirksamen Krötengiftes, gegeben hat. Schon die Sammelplätze und Methoden unterscheiden sich grundlegend. Auf der einen Seite Schulkinder, die im taufrischen Schwarzwald ohne Mühe 27000 Kröten (*Bufo vulgaris*) sammeln, die „ge-

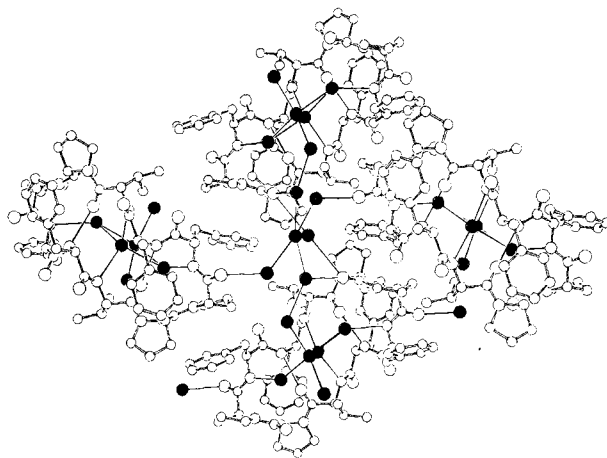


Abb. 19. Im unkomplexierten Dodecahydrat des synthetischen [Phe<sup>4</sup>, Val<sup>6</sup>]-Antamanids läßt die Anordnung der hier gezeigten vier Antamanidmoleküle Kanäle offen, die mit Strukturwasser (schwarze Kreise) verschiedenen Assoziationsgrades gefüllt sind. Möglicherweise können solche Strukturen als Modelle zur Erklärung der ungewöhnlichen Eigenschaften von Wassermolekülen in Proteinen und Zellmembranen dienen [64].

molken“ und wieder freigesetzt werden. Das Resultat sind 21 Gramm des kristallisierten Aglykons Bufotalin und seines Konjugates mit Suberylarginin, des Bufotoxins (51) [65]. Auf

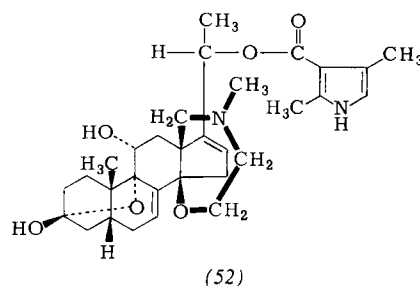
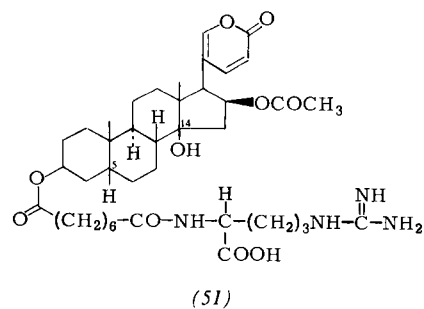


Abb. 20. Das Hauptgift der Kröte (*Bufo vulgaris*), Bufotoxin (51), das *Wieland* noch als Suberylarginin-Konjugat in Stellung 14 und mit der Acetoxygruppe in 5- statt in 16-Stellung formulierte, teilt mit dem Hauptgift des Frosches *Phyllobates aurotaenia*, dem Batrachotoxin (52), das Steroidgerüst und einige stereochemische Besonderheiten.

der andern Seite die „Waschküche“ des westlichen Kolumbiens mit einer jährlichen Regenmenge von 12 Metern und einem Dschungel so undurchdringlich, daß man nur auf Flüssen vorankommen kann<sup>[66]</sup>. Der Kokoi-Frosch, den die Cholo-Indianer bei der Kleinwildjagd zum Vergiften ihrer Blaspfeile benutzen, wiegt nur 1 bis 2 Gramm und enthält nur 50 µg eines Toxins, das beim Transport oder Tod des Frosches seine Aktivität verliert. Eine der vier Giftkomponenten, das Batrachotoxinin A, die Steroid-Hälfte von Batrachotoxin (51), kristallisierte schließlich und verhalf *Isabella Karle* zu einem neuen Rekord, der vollkommenen Röntgen-Analyse des bisher kleinsten Kristalls, etwa  $\frac{1}{10}$  Millimeter lang<sup>[67]</sup>. Wie bei den Krötengiften trifft man als alten Bekannten das Steroid-skelett, aber diesmal in neuer Verwandlung: Die Kohlenstoffbindung C(13)—C(14), welche den Ringen C und D gemeinsam ist, beteiligt sich noch an einem dritten heterocyclischen Ring nach Art der Propellane. Das Batrachotoxin (52) ist eines der stärksten Gifte und übertrifft an Wirksamkeit noch das Tetro-

dotoxin, seinen Antagonisten. Batrachotoxin öffnet irreversibel die Natriumkanäle in Nerven- und Muskel-Membranen, während Tetrodotoxin sie reversibel schließt. Auf diese Weise hat man in den letzten zehn Jahren wertvolle Einblicke in den Mechanismus des Ionentransports in elektrogenen Membranen gewonnen<sup>[68]</sup>.

Die im Wielandschen Sinne verfolgte Naturstoffchemie hat uns bei einem unglaublich farbenfreudigen Frosch (Abb. 16d), *Dendrobates histrionicus*, die ersten Acetylen-Tieralkaloide [(53) und (54)] (Abb. 21) beschert<sup>[69]</sup>, die ihren Nutzen beim Studium des Acetylcholin-Rezeptors bewiesen haben. Das mit Tritium markierte, vollständig hydrierte Dodecahydrohistrionicotoxin (55) (Abb. 21) wird nur von dem Teil des Acetylcholin-Rezeptors gebunden, der vermutlich am Ionentransport beteiligt ist, während der für die Erkennung und Wirkung von Acetylcholin verantwortliche Teil, der durch das Schlangengift Bungarotoxin (56) gehemmt wird, damit nicht reagiert<sup>[70]</sup>.

*John Daly* und der Herpetologe *Charles Myers* haben in jahrelangen Studien die zahlreichen Vertreter von *Phyllobates* und *Dendrobates* nicht nur morphologisch, sondern zum ersten Mal auch biochemisch charakterisiert und mit subtilen Trennungsmethoden für jeden Frosch die Art und das Verhältnis der über hundert Alkaloide festgelegt<sup>[71]</sup>. Im Vergleich zu diesen Resultaten mögen die klassischen Arbeiten *Wielands* über Krötengifte oder die seines Schülers *Schöpf* über die Gifte des Feuersalamanders etwas verblassen, doch die Wahl und die Bearbeitung des Themas sind das Verdienst und das Nachwirken des alten Meisters und seiner Schulung.

*Wielands* Name verbindet sich auch mit dem biochemischen Problem der Aktivierung des Wasserstoffs. Manche erinnern sich auch noch des andern Heerlagers, in dem unter Führung von *Otto Warburg*<sup>[72]</sup> die Hypothese von der Aktivierung des Sauerstoffs galt. *Wieland* degradierte den Sauerstoff sozusagen zum Empfänger des aktivierten Wasserstoffs und zeigte demgemäß, daß man ihn durch andere Wasserstoffempfänger wie Chinone, Metalle oder Methylenblau ersetzen kann<sup>[73]</sup>. *Warburgs* Gefühle gegen diese Hypothese und ihren Vorkämpfer gehen am besten aus der Reaktion hervor, die er zeigte, als er am 12. Januar 1938 in der London Times seinen eigenen

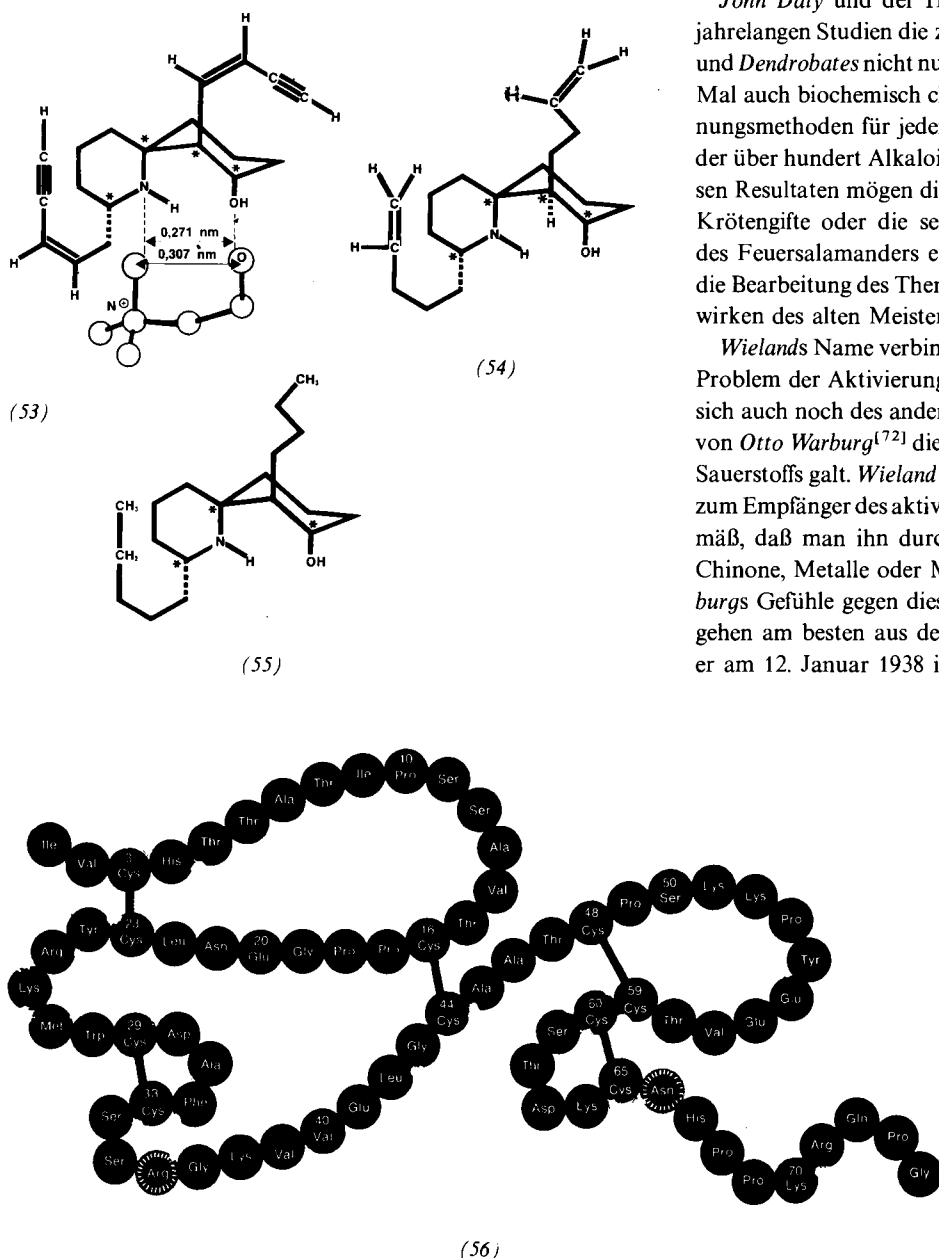


Abb. 21. Die Histrionicotoxine (53), (54) und (55) zeigen reversible Bindung an den Teil des Acetylcholin-Rezeptors, der den Ionentransport steuert, während sich das Schlangengift Bungarotoxin (56) irreversibel hauptsächlich an die Erkennungsstelle des Rezeptors heftet. Zum Vergleich ist unter der Formel des Moleküls (53) ein Molekül Cholin gezeichnet.

Nachruf las. Daß dieser erschien, war das Resultat einer Verwechslung mit einem entfernten Verwandten, dem Botaniker und Zionistenführer *Otto Warburg*. Der Irrtum wurde in der *Times* am folgenden Tage mit entsprechenden Entschuldigungen berichtigt. *Warburg* als alter Abonnent der *Times* war durch die Nachricht von seinem Tod teils amüsiert, teils verärgert. Der Grund der Verärgerung lag in seinem Verdacht, daß man mit Absicht seine ihm wichtigste Entdeckung, nämlich die Anwesenheit des Nicotinamids in den Coenzymen der Dehydrogenasen und den Mechanismus der reversiblen Reduktion und Oxidation dieser Coenzyme, verschwiegen habe. Sein Kommentar: „Es sieht wirklich so aus, als ob dieser Nachruf gemeinsam von dem armen alten *Heinrich Wieland* und dem armen alten (Trottel) *Torsten Thunberg* geschrieben worden sei.“ Diese beiden Forscher hatten nämlich zahlreiche Untersuchungen über Dehydrogenasen veröffentlicht, ohne jedoch den Reaktionsmechanismus zu klären. *Warburg*, wahrscheinlich ohne begründete Veranlassung, betrachtete die beiden als seine Gegner<sup>[72]</sup>. Seit dem Ableben von *Warburg* und *Wieland* haben wir neue Höhen erklommen, von denen gesehen sich die extremen Stellungen der beiden Exponenten genauso in die wissenschaftliche Landschaft einordnen wie die seinerzeit unvereinbar erscheinenden Standpunkte von *Isaac Newton* und *Christiaan Huygens* über die Natur des Lichtes, die durch seine Dualität als Wellen- und Korpuskular-Phänomen erst verständlich wird. Das Feuer der Auseinandersetzung zwischen *Warburg* und *Wieland* wurde wahrscheinlich noch geschürt durch das Beharren auf reichlich formalen Modellen wie der Oberfläche des Platinmetalls<sup>[74]</sup> oder der eisenhaltigen Tierkohle<sup>[75]</sup>. In diese Erstarrung kam erst wieder Bewegung, als *David Keilin* sich der Wachsmotte (*Galleria mellonella*) zuwandte, um die physiologische Rolle der Cytochrome zu beweisen<sup>[76]</sup>.

*Wielands* Lieblingsenzyme zu jener Zeit waren zwei vermeintlich metall-freie Enzyme, das Schardinger-Enzym, die Xanthin-Oxidase, und das Thunberg-Enzym, die Bernsteinsäure-Dehydrogenase. Beide Enzyme haben sich als äußerst verwickelte Mehrzentren-Eisen-Schwefel-Flavoproteine erwiesen<sup>[77]</sup>. In Abwesenheit von Sauerstoff ließen sich spektrophotometrisch labile Zwischenstufen der Reduktion von Xanthin-Oxidase durch Xanthin festlegen. Die zwei verschiedenen Eisen-Schwefel-Zentren der Xanthin-Oxidase dienen als Elektronen-Reservoir, um das komplexgebundene Molybdän für die reduktive Phase auf der hexavalenten Stufe und das Flavin-Adenin-Dinucleotid für die oxidative Phase in der reduzierten Stufe ( $\text{FADH}_2$ ) zu halten<sup>[78]</sup>. Bei Anwesenheit von Sauerstoff sind paarige und unpaarige Elektronenübergänge zwischen Xanthin, Sauerstoff und reduziertem Flavindinucleotid möglich. Eine weder von *Wieland* noch von *Warburg* vermutete neue Form aktiven Sauerstoffs, das Superoxid-Anion,  $\text{O}_2^-$ , tritt hier auf den Plan<sup>[79]</sup>. In neueren Untersuchungen über die von *Wieland* ein Leben lang verfolgten Mechanismen der biologischen Oxidation ist die Xanthin-Oxidase zur Erzeugung dieses Superoxid-Anions benutzt worden, das für die Wirksamkeit der von *Hayaishi* entdeckten Indolamin-2,3-Oxygenase (Abb. 22) obligatorisch ist<sup>[80]</sup>. Überraschenderweise wird das von *Wieland* so oft als Sauerstoffersatz verwendete Methylenblau in diesem ungewöhnlichen System zum Cofaktor, der für die maximale Enzymaktivität erforderlich ist.

Unser Rundgang durch den Garten der *Wielandschen* Naturstoffe nähert sich dem Ende. Dank der radioaktiven Markierung von Ausgangsverbindungen und zahlreicher Untersu-

chungen auf dem Gebiet der Biosynthese kann man sich heute für fast jeden Stoff ein gutes Bild seines Aufbaus in der Natur machen<sup>[81]</sup>. Wiederum dürfen wir *Wielands* Rolle als Seher und Ahner wichtiger Stufen im Stoffwechsel hervorheben. In seinem Laboratorium fand man, daß unter Sauerstoff geschüttelte und damit an endogenen Brennstoffen verarmte Hefe<sup>[82]</sup> zugesetzte Essigsäure erst nach einer Induktionszeit oxidieren kann. *Feodor Lynen* konnte durch Zugabe geringer Mengen eines leicht oxidierbaren Substrats, wie Ethylalkohol, diese Induktionszeit abkürzen<sup>[83]</sup> und kam so zu dem Schluß, daß Essigsäure auf Kosten der Alkoholoxidation in eine „aktive Essigsäure“ übergeht, die dann mit Oxalessigsäure kondensieren kann. Die weitere Entwicklung ist bereits historisch: *Lynens* Formulierung der „aktivierten Essigsäure“ als Acetyl-Coenzym A, der „aktivierten Essigsäure“ als Malonyl-Coenzym A und schließlich die Auffindung des Multienzymkomplexes für die Fettsäure-Biosynthese<sup>[84]</sup> sind in seinem Nobelvortrag von 1964 eindrucksvoll geschildert.

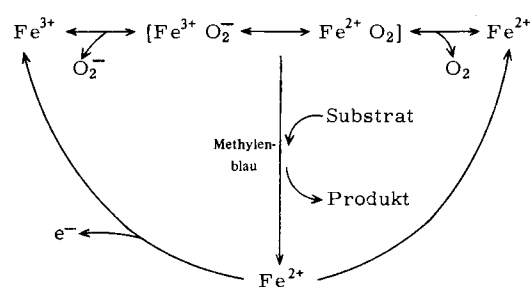


Abb. 22. Bei der Indolamin-2,3-Oxygenase wird ein katalytisch aktiver Eisen(III)-Häm-Superoxid-Komplex ( $\text{Fe}^{3+} \text{O}_2^-$ ) angenommen, der mit dem Eisen(II)-Häm-Sauerstoff-Komplex ( $\text{Fe}^{2+} \text{O}_2$ ) im Gleichgewicht steht und in Gegenwart von Substrat in Produkt und Eisen(II)-Häm-Enzym zerfällt. Methylenblau ist ein Cofaktor, der für maximale enzymatische Aktivität benötigt wird [80].

Wollten wir die Wirkung von *Wielands* Beispiel und Entdeckungen auf das Wachstum der organischen Chemie in ihrer breitesten Auslegung umreißen, so ergäbe sich ein Stammbaum, der dem aus dem Versuch von *Gerlach* und *Stern* erwachsenden physikalischen Baum<sup>[9]</sup> nicht nachstünde. „Bei einer Hundertjahrfeier läßt der reiche Erbe wohlgefällig die aufgehäuften Goldmünzen der Vergangenheit durch seine Hände gleiten.“<sup>[85]</sup> *Ortega y Gasset* war im Jahre der Hundertjahrfeier von *Goethes* Todestag nicht in der Lage, die Welt mit optimistischen Gedanken zu betrachten. Ihn beunruhigte bereits 1932 das Versagen der Universitäten, den Menschen auf ihre brennenden Fragen gültige Antworten zu geben. Die Vergangenheit nur zu verehren und unsere Geisteshelden auf ein Postament zu stellen, nützt nichts. Die „Klassiker“, ob Dichter, Philosophen oder Naturwissenschaftler, kann man nur retten, oder besser, können uns nur retten, wenn wir sie von ihren Postamenten herunterholen, sie zu Zeitgenossen machen und wiedererwecken, indem wir ihr und unser Leben sich vereinigen lassen<sup>[85]</sup>.

Die Zugehörigkeit zur geistigen Elite zeigt sich in der Meisterschaft einer Kunst oder Wissenschaft oder in der Größe der Persönlichkeit. *Wieland* besaß beides, und beide Eigenschaften wuchsen mit der Gefahr und der Verantwortung. Vielleicht wäre er nach *Gracian* eines besseren Jahrhunderts würdig gewesen, doch hätte sich dann so deutlich gezeigt, wie er auf die Herausforderungen seiner Zeit antwortete?

Wir dürfen nicht vergessen, daß zu einer Zeit, als die deutschen Universitäten nach den Worten von *Karl Jaspers* „ihre

Würde verloren hatten“, die Studenten nach Vorbildern Ausschau hielten. Kaum hundert Jahre früher war der starrsinnige König *Ernst August von Hannover* zum Falschmünzer von Worten und zum Brecher der Verfassung geworden. Gegen ihn erhoben sich die „Göttinger Sieben“, vor allem der unerschrockene *Jacob Grimm*, für den „Wissenschaft das Nachspüren eines geheimen Ethos in den Erscheinungen“ bedeutete. Lehre und Forschung waren ihm, wie auch Denken und Handeln, eine unauflösliche Einheit. So ging er, 52 Jahre alt, mutig in ein ungewisses Exil<sup>[86]</sup>. Diesem leuchtenden Vorbild folgte hundert Jahre später an den deutschen Hochschulen eine große Dunkelheit, die aber glücklicherweise erhellet wird durch „professores“, das heißt Bekenner wie *Kurt Huber* und *Heinrich Wieland*, die für ihre Überzeugung einzustehen den Mut hatten. Einer von *Wielands* Studenten, *Hans Carl Leipelt*, wurde am 8. Oktober 1943 von der Gestapo wegen seiner Verbindung zu *Kurt* und *Clara Huber* verhaftet und am 29. Januar 1945 gehängt<sup>[87]</sup>. Im Schauprozess vor dem „Volksgerichtshof“ war auch *Wieland* als Zeuge vorgeladen. Dem gefürchteten Präsidenten des „Volksgerichtshofs“, *Roland Freisler*, zum Trotz ging *Wieland* bei seinem Eintritt direkt auf seinen Schüler *Leipelt* zu und drückte ihm die Hand in einer einmaligen Geste der Sympathie und des Einverständnisses<sup>[88]</sup>.

In der heutigen Zeit wäre für *Wieland* die Vereinigung der Prinzipien demokratischer Gleichheit mit geistigen Spitzenleistungen durchaus kein Problem gewesen. Vielleicht hätte er sich so ausgedrückt: „Wollte man den Zweck einer demokratischen Erziehung in der Schaffung einer farblosen Mittelmäßigkeit sehen, so wäre diese Mißdeutung demokratischer Prinzipien genauso abwegig wie die Ansicht, daß überschäumende Vitalität im Rahmen der allgemeinen Gesundheit nicht wünschenswert sei, weil durchschnittliches Wohlbefinden für die Allgemeinheit angemessen und ausreichend ist. Diese Ansicht wird einem niemand abnehmen.“<sup>[89]</sup> „Das Recht zum Wettstreit muß vielleicht nur deshalb begrenzt werden, damit es bewahrt bleibt. Genau wie Auswüchse in der Konkurrenz zur Monopolwirtschaft führen, führt die grenzenlose Freiheit zum Absolutismus.“<sup>[90]</sup>

Wir bewundern den Forscher, der seine geistigen Gaben in den Dienst der Suche nach Wahrheit, der wohl vornehmsten Aufgabe unserer Zivilisation, stellt. Zu einer Zeit, da viele andere der Tyrannei und Brutalität Vorschub leisteten, war dies nicht selbstverständlich.

In der Universitätskrise, in der viele Studenten auf die Universität als ihr Instrument und Eigentum für soziale Experimente Anspruch erheben, wäre *Wieland* als Vertreter eines richtig verstandenen elitären Prinzips<sup>[91]</sup> sicher nicht um Antwort verlegen: Gewiß hat die Universität Eigentümer im geistigen Sinne, aber man wird sie nicht im Vorlesungsverzeichnis finden. Sie sind weder Studenten noch Hochschullehrer. In München gibt es ihrer viele. An Namen fallen mir ein: *Fraunhofer*, *Liebig*, *Willstätter*, *Sommerfeld*, *Thomas Mann*, *Max Weber*, *Karl Vossler*, *Kurt Huber*, und wenn man weiter zurückgehen will *Plato*, *Aristoteles*, *Confucius* und viele andere. Das sind die geistigen Eigentümer. Alle übrigen sind lediglich Treuhänder, welche die Universität nach bestem Wissen und Gewissen verwalten und versuchen, das Vertrauen ihrer Vorgänger zu verdienen und derer, die sich in die zeitlose Folge dieser großen Gelehrten zur gegebenen Zeit einreihen werden.

Die Gewißheit, daß die Geschichte *Heinrich Wieland* von seiner Treuhandschaft in die Reihen der zeitlos großen Eigentümer der Universität erhoben hat, gibt uns im Jahre seines

hundertsten Geburtstags ein feierliches Gefühl für die Bedeutung dieses Tages.

Eingegangen am 22. April 1977 [A 175]

- [1] *Naturwissenschaften* 30, 333–373 (1942).
- [2] *R. Huisgen*, *Proc. Chem. Soc. London* 1958, 210–219.
- [3] *H. Wieland*, Starnberg im Juli 1957:  
Meinen feyerlich Bewegten  
Mache Dank und Freude kund:  
Das Gefühl, das Sie erregten,  
Schließt dem Dichter selbst den Mund.  
(Goethes Goldener Jubeltag 1825).  
Vgl. *R. Huisgen*, *Naturwissenschaften* 44, 317–318 (1975); *Cl. Schöpf*, *Angew. Chem.* 71, 1–5 (1959).
- [4] *H. Wieland*, *Angew. Chem.* 62, 1–4 (1950).
- [5] *O. Stern*, *W. Gerlach*, *Z. Phys.* 8, 110 (1921).
- [6] *O. Stern*, *W. Gerlach*, *Z. Phys.* 9, 349 (1922).
- [7] *O. Stern*, *W. Gerlach*, *Phys. Z.* 23, 476 (1922).
- [8] *E. Segré*, *Biogr. Mem. Nat. Acad. Sci.* 43, 215–236 (1973).
- [9] *G. Holton*: *Thematic Origins of Scientific Thought: From Kepler to Einstein*. Harvard University Press, Cambridge, Mass. 1973, S. 418. Hier findet sich ein weit verästelter Baum, der im Versuch von *Stern* und *Gerlach* wurzelt.
- [10] „Die natürliche organische Chemie ist die Biochemie, die Chemie der Lebensvorgänge“: *F. Knoop*, *Angew. Chem.* 49, 558 (1936).
- [11] *F. Kröhnke*, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1973, 547–552; *H. A. Krebs*, *Nature* 215, 1441–1445 (1967). – Historisch gesehen beginnt mit *Liebig* sowohl die Autonomie als auch die Institutionalisierung der Wissenschaft, wie dies *Joseph Ben-David* in seiner Studie „The Scientist's Role in Society“, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey 1971 überzeugend dargelegt hat: „Toward the end of the century the laboratories of some of the professors became so famous that the ablest students from all over the world went there for varying periods of time. The list of students who worked in such places often included practically all the important scientists of the next generation. ... These unplanned and unexpected developments were an even more decisive step in the organization of science than the early nineteenth century reform. Research started to become a regular career, and scientists in a number of fields started to develop into much more closely knit networks than ever before. Their nuclei were now university laboratories training large numbers of advanced students, thus establishing between them personal relationships, highly effective means of personal communication, and the beginning of deliberately concentrated and coordinated research efforts in a selected problem area.“ (S. 124–125).
- [12] *August Wilhelm von Hofmann* hat in „Erinnerungen an vorangegangene Freunde“ den ihm befreundeten Forschern wie *Justus von Liebig*, *Friedrich Wöhler*, *Thomas Graham*, *Jean-Baptiste Dumas*, *Quintino Sella*, *Peter Griess* und vielen anderen ein bleibendes Denkmal gesetzt. Dem ansprechenden Titel liegt wohl ein griechischer oder römischer Gedanke zugrunde, wie man ihn zum Beispiel auf dem Grabstein des französischen Entomologen *Jean-Henry Fabre* in Sérignan findet: Quos perisse putamus praemissi sunt (die wir verloren glauben, sind nur vorangegangen). – Vgl. *K. Guggenheim*: Sandkorn für Sandkorn, Die Begegnung mit J.-H. Fabre. Artemis Verlag, Zürich 1959.
- [13] *H. Dechend*: *Justus von Liebig*. Verlag Chemie, Weinheim 1965.
- [14] *W. Beck*, *E. Schuierer*, *K. Feldt*, *Angew. Chem.* 77, 722 (1965); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 4, 698 (1965).
- [15] *C. Grundmann*, *R. K. Bansal*, *P. S. Osmanski*, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1973, 898–909.
- [16] *W. Prandtl*: Die Geschichte des Chemischen Laboratoriums der Bayerischen Akademie der Wissenschaften in München. Verlag Chemie, Weinheim 1952, S. 40.
- [17] *F. Schönbein*: Menschen und Dinge. Mittheilungen aus dem Tagebuch eines Naturforschers. Anonym erschienen. Verlag von Rudolf Besser, Stuttgart und Hamburg 1855.
- [18] *K. Bloch*, *Science* 150, 19–28 (1965).
- [19] *H.-J. Staudinger*: Freiburger Universitätsblätter. Verlag Rombach, Freiburg 1974, Heft 44.
- [20] *J. S. Fruton*: *Molecules and Life, Historical Essays on the Interplay of Chemistry and Biology*. Wiley-Interscience, New York 1972.
- [21] *R. Sonderhoff*, *H. Thomas*, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 530, 195 (1937).
- [22] *R. J. Lorentzen*, *W. J. Caspary*, *S. A. Lesko*, *P. O. P. Ts'o*, *Biochemistry* 14, 3970–3977 (1975).
- [23] *W. Levin*, *A. W. Wood*, *H. Yagi*, *D. M. Jerina*, *A. H. Conney*, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 73, 3867–3871 (1976); *Nature* 266, 378 (1977).
- [24] *M. Koreeda*, *P. D. Moore*, *H. Yagi*, *H. T. C. Yeh*, *D. M. Jerina*, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 6720–6722 (1976), und dort zitierte Literatur. – Stereochemie der Öffnung der Diolepoxide: *H. Yagi*, *D. R. Thakker*, *O. Hernandez*, *M. Koreeda*, *D. M. Jerina*, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 1604–1611 (1977).
- [25] *K. Shinohara*, *P. A. Cerutti*, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 74, 979–983 (1977).

- [26] D. M. Jerina, J. W. Daly: Oxidation at carbon, drug metabolism – from Microbe to Man. Taylor and Francis, London 1976, S. 13–32.
- [26a] J. M. Essigmann, R. G. Croy, A. M. Nadzan, W. F. Busby, Jr., V. N. Reinhold, G. Büchi, G. N. Wogan, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 74, 1870 (1977).
- [27] B. W. O'Malley, A. R. Means, Science 183, 610–620 (1974); B. W. O'Malley, W. T. Schrader, Sci. Am. 234, Nr. 2, 32–43 (1976); B. S. McEwen, Sci. Am. 235, Nr. 1, 48–67 (1976).
- [28] Die „Vermählung Venedigs mit dem Meere“ geht auf das Jahr 1000 zurück und wurde am Tage von Mariae Himmelfahrt gefeiert. Auf seinem Schiff, bis 1311 Maesta Nave, danach il Bucintoro (wahrscheinlich abgeleitet von Navilium Ducentorum Hominum) genannt, segelte der Doge aufs Adriatische Meer hinaus und übergab dort einen vom Papst geweihten goldenen Ring den Fluten mit den Worten „Desponsamus te, mare“, (wir ehelichen dich, See). – Auf dem Weg von seinem Haus in Starnberg zum Bahnhof kam Wieland an einem Haus mit einem großen Freskogemälde vorbei, auf dem der „Buzentaur“ dargestellt war, eine Kopie des Dogenschiffes, das König Ludwig II. zu Festen auf dem Starnberger See diente. Darunter standen die Worte: „Schön war die Vergangenheit, schöner wird die Zukunft Starnbergs sein.“ Für Wieland wurde Starnberg nach der Zerstörung seines Wohnhauses und seines Laboratoriums im Jahre 1944 Zuflucht und Rettungshafen bis zu seinem Tode.
- [29] Dorothy Crowfoot-Hodgkin, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 15, 167–220 (1958).
- [30] „The structure of vitamin B<sub>12</sub>, as we think of it today, is based on a fascinating complex of evidence obtained by X-ray analysis and by more traditional chemical means. We have reached a position in which we can almost say we „see“ the molecule – if not quite as clearly, perhaps, as we should like. We can assign positions in space to the atoms of this very large molecule within less than half an Ångström unit in two different crystal structures. We know its absolute configuration and the exact stereochemistry of all the different asymmetric centres present. Yet most of this knowledge rests on a way of using X-ray diffraction effects which is very far from rigid in its application. Part, at least, of our evidence that our method works at all is the character of the structure it has given us for B<sub>12</sub> – a structure that fits in an extraordinarily reasonable way with such a variety of observations, chemical and stereochemical and biogenetic, that it is impossible not to believe it is essentially correct.“ [29], S. 167–168.
- [31] J. Karle, I. L. Karle, Acta Crystallogr. 21, 849 (1966).
- [32] E. C. Kostansek, W. N. Lipscomb, R. R. Yocum, W. E. Theissen, J. Am. Chem. Soc. 99, 1273–1274 (1977).
- [33] H. A. Krebs, J. H. Shelley: The creative process in science and medicine. Excerpta Medica, Amsterdam 1975.
- [34] Im Schlußwort seiner „Geschichte der organischen Chemie seit 1880“, Springer, Berlin 1941, plädiert Paul Walden für die Rolle, die Zufall und Glück in der erfolgreichen Forschung spielen.
- [35] B. Barber, R. C. Fox, Am. J. Sociol. 64, 128 (1958).
- [36] H. Wieland, W. Gumlich, Justus Liebigs Ann. Chem. 494, 191 (1932).
- [37] H. Wieland, K. Bähr, B. Witkop, Justus Liebigs Ann. Chem. 547, 156 (1941).
- [38] K. Bernauer, F. Berlage, W. v. Philipsborn, H. Schmid, P. Karrer, Helv. Chim. Acta 41, 2293 (1958).
- [39] K. Bernauer, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 17, 183–247 (1959).
- [40] A. R. Battersby, H. F. Hodson, Alkaloids (NY) 11, 189–204 (1968).
- [41] M. Fehlmann, H. Koyama, A. Niggli, Helv. Chim. Acta 48, 303–304 (1964).
- [42] N. D. Jones, W. Novacki, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 805.
- [43] Hermann Wieland, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 54, 1784 (1921).
- [44] C. Schöpf, G. Lehmann, Justus Liebigs Ann. Chem. 518, 12 (1935).
- [45] G. Scheuing, R. Winterhalder, Justus Liebigs Ann. Chem. 473, 126 (1929).
- [46] N. B. Eddy, E. L. May, Science 181, 407–414 (1973).
- [47] K. C. Rice, A. E. Jacobson, J. Med. Chem. 19, 430 (1976).
- [48] K. C. Rice, W. A. Klee, M. D. Aceto, H. H. Swain, A. E. Jacobson, J. Pharm. Sci. 66, 193–197 (1977).
- [48a] H. Merz, K. Stockhaus, H. Wick, J. Med. Chem. 20, 844 (1977).
- [49] F. H. H. Loh, L. F. Tseng, E. Wei, C. H. Li, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 73, 2895–2898 (1976).
- [50] S. H. Snyder, Sci. Am. 236, Nr. 3, 44–67 (1977).
- [51] L. Huxley: Life and Letters of Thomas Henry Huxley. London, McMillan 1900.
- [52] W. Koschara, Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 240, 127 (1936).
- [52a] Der gigantische Forschungsbetrieb von heute ist gerade in Beziehung auf seine „Relevanz“ gefährdet: es läßt sich kaum vermeiden, daß eine mehr und mehr zentral gelenkte Bürokratie die Forderung aufstellt, daß die Forschung sich um die Lösung bestimmter nationaler, gesellschaftlicher oder politischer Probleme kümmern muß oder umgekehrt, daß gewisse Gebiete wie die Manipulation der Gene unter Staatsaufsicht gestellt werden. In seiner Studie „The Logic of Liberty“ (London 1951) bricht Michael Polansky der Freiheit der Forschung eine Lanze: „What technical inventions were the discoveries of the Nobel Laureates Planck, Einstein, Perrin, Millikan, Michaelson, Rutherford, Aston, Chadwick, Barkla, Heisenberg, Compton, Franck, G. Hertz, Rubens, Laue, Joliot, Fermi, Urey, Anderson, W. H. and W. L. Bragg, Schrödinger, Dirac, etc., unconsciously intended to produce? No one can tell – so the new theory of science must pass them over. One wonders how the great physicists in the list above would have fared if, before embarking on their investigation, they had to get a certificate of its social usefulness from a scientific directorate, as contemplated by Marxist scientists and their friends. To what conflicts may not have led their „arrogant pretence“ to be the sole judges of their own preference!“ (S. 82–83).
- [53] M. Obermayer, F. Lynen, Trends Biochem. Sci. 1, 169–171 (1976).
- [54] G. A. Jervis, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 82, 514 (1953).
- [55] C. R. Creveling, J. W. Daly, Methods Biochem. Anal. 19, 153–182 (1971).
- [56] J. W. Daly, D. M. Jerina, B. Witkop, Experientia 28, 1129 (1972).
- [57] D. M. Jerina, J. W. Daly, Science 185, 573–582 (1974).
- [58] „Wenn Sie Chemiker werden wollen, so sagte mir Liebig, als ich in seinem Laboratorium arbeitete, so müssen Sie sich Ihre Gesundheit ruinieren; wer sich nicht durch Studieren die Gesundheit ruiniert, bringt es heutzutage in der Chemie zu nichts.“ A. Kekulé, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 23, 1308 (1890).
- [59] W. Litten, Sci. Am. 232, Nr. 3, 90–101 (1975).
- [60] Th. Wieland, Science 159, 946–952 (1968).
- [60a] B. Witkop, Science 162, 318–326 (1961); Adv. Protein Chem. 16, 221 (1961).
- [61] I. L. Karle, J. Karle, Th. Wieland, W. Burgermeister, K. Faulstich, B. Witkop, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 70, 1836–1840 (1973); I. L. Karle, J. Am. Chem. Soc. 96, 4000 (1974).
- [62] I. L. Karle: 4. American Peptide Symposium. Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor 1975, S. 61–84.
- [63] I. L. Karle, J. Karle, Th. Wieland, W. Burgermeister, B. Witkop, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 73, 1782–1785 (1976).
- [64] I. L. Karle, E. Duesler, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 73, 2602 (1977). – T. Takano vermutet 82 Wassermoleküle im Bereich der hydrophoben Seitenketten des Metmyoglobins: J. Mol. Biol. 110, 537–568 (1977). Das Dodecahydrat des Antamanids wurde in Gegenwart von Calcium-Ionen erhalten. Zur Frage der möglichen Gegenwart von Calcium-Ionen im Kristallgitter äußert sich Isabella Karle in einer persönlichen Mitteilung wie folgt: „The question arises as to the whereabouts of the Ca<sup>++</sup> ions present in the crystallizing solution. Are they still in the mother liquor surrounding the crystal? Or is it possible that some of the sites in the inner core of the channel are partially occupied by Ca<sup>++</sup> rather than by H<sub>2</sub>O? The X-ray diffraction data cannot distinguish between the type of ion or atom occupying a site when dealing with partial occupancies, since the occupancy and the weight of an atom are not independent variables. The distances between the sites in the inner core and the H<sub>2</sub>O in the bound layer are compatible with Ca<sup>++</sup>...O ligands.“
- [64a] Bei diesem Frosch erinnert man sich an die Beschreibung von Charles Darwin in The Voyage of the Beagle (1831), Kap. 5: „Amongst the Batrachian reptiles I found only one little toad (*Phryniscus nigricans*), which was most singular from its color. If we image, first, that it had been steeped in the blackest ink and then, when dry, allowed to crawl over a board freshly painted with the brightest vermilion so as to color the soles of its feet and parts of its stomach, a good idea of its appearance will be gained. If it had been an unnamed species, surely it ought to have been called *Diaboliucus*, for it is a fit toad to preach in the ear of Eve.“ Charles Darwin and the Voyage of the Beagle, Herausgeg. von Nora Barlow. (Rough notebooks kept during the voyage together with many previously unpublished letters written during the voyage.) Philosophical Library, New York 1946.
- [65] H. Wieland, W. Konz, H. Mittasch, Justus Liebigs Ann. Chem. 513, 1–25 (1934).
- [66] M. Latham, Nat. Geogr. Magazine 129, 683–693 (1966).
- [67] T. Tokuyama, J. W. Daly, B. Witkop, I. L. Karle, J. Karle, J. Am. Chem. Soc. 90, 1917 (1968).
- [68] E. X. Albuquerque, J. W. Daly, B. Witkop, Science 172, 995–1002 (1971); E. X. Albuquerque, J. Daly in P. Cuatrecasas: Receptors and Recognition. Chapman and Hall, London 1977, Serie B, Bd. 1, S. 297–338.
- [69] J. W. Daly, I. L. Karle, C. W. Myers, T. Tokuyama, J. W. Waters, B. Witkop, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 68, 1870–1875 (1971).
- [70] A. T. Eldefrawi, M. E. Eldefrawi, E. X. Albuquerque, A. C. Oliveira, N. Mansour, M. Adler, J. Daly, G. B. Brown, W. Burgermeister, B. Witkop, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 74, 2172–2176 (1977).
- [71] C. W. Myers, J. W. Daly, Bull. Am. Museum Natl. History 157, 177–262 (1976).
- [72] H. A. Krebs, Biogr. Mem. Fellows R. Soc. 18, 629–699 (1972).
- [73] W. Franke, Naturwissenschaften 30, 342–351 (1942).
- [74] H. Wieland: On the Mechanism of Oxidation. Yale University Press, New Haven, Connecticut, 1932; Naturwissenschaften 34, 111 (1947).
- [75] O. Warburg: Heavy Metal Prosthetic Groups and Enzyme Action. Oxford University Press, London, New York 1949.
- [76] D. Keilin, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. B. 98, 312 (1925); K. Okunuki in M. Florkin, E. H. Stotz: Comprehensive Biochemistry. Elsevier, Amsterdam 1966, Bd. 14, S. 232–304.
- [77] H. Beinert, B. A. C. Ackrell, E. B. Kearney, Th. P. Singer, Eur. J. Biochem. 54, 185–194 (1975).



- [78] F. J. S. Olson, D. P. Ballou, G. Palmer, V. Massey, J. Biol. Chem. 249, 4363–4382 (1974).
- [79] J. S. Olson, D. P. Ballou, G. Palmer, V. Massey, J. Biol. Chem. 249, 4350–4362 (1974).
- [80] F. Hirata, T. Ohnishi, O. Hayaishi, J. Biol. Chem. 252, 4637, 4643 (1977).
- [81] K. Nakanishi: Natural Products Chemistry. Academic Press, New York 1974.
- [82] H. Wieland, O. Probst, M. Crawford, Justus Liebigs Ann. Chem. 536, 51 (1938).
- [83] F. Lynen, Justus Liebigs Ann. Chem. 552, 270 (1942).
- [84] F. Lynen, Angew. Chem. 77, 929–944 (1965).
- [85] Ortega y Gasset: In Search of Goethe from Within (Pidiendo un Goethe Desde Dentro), The Dehumanization of Art (and Other Writings on Art and Culture). Doubleday, Garden City, N. Y. 1956.
- [86] Jacob Grimm, Über seine Entlassung. Schweighauserische Buchhandlung, Basel 1838.
- [87] Clara Huber: Kurt Huber zum Gedächtnis. Bildnis eines Menschen, Denkers und Forschers. Dargestellt von seinen Freunden. Verlag Josef Habbel, Regensburg 1974. – Wielands Student Hans Carl Leipelt ist auf S. 39 erwähnt.
- [88] Professor V. Freise, Regensburg, danke ich für seine Erinnerungen zu dem Thema „H. Wielands Widerstand gegen den NS-Staat“.
- [89] „The conception of a democratic education as one leveled to a colorless mediocrity is as grotesque an interpretation of democratic principles as [a conception] of health in which abounding vitality ... is deprecated on the ground that only average health is fair to the community. No one believes this ...“. W. S. Learned: The quality of the Educational Process in the United States and in Europe. Bulletin No. 20, The Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching, New York 1927, S. 35.
- [90] „... the right of competition must be limited in order to preserve it. For excesses of competition lead to monopoly, as excesses of liberty lead to absolutism ...“. R. Hofstadter: Social Darwinism in American Thought. The Beacon Press, Boston 1955, S. 121.
- [91] Wielands ungezwungene elitäre Haltung auf dem Gebiet der Wissenschaft und Forschung läßt sich auch heute noch mit den verfeinerten Gedankengängen der Gesellschaftsphilosophie und Sozialkritik vertreten. Über „Meritocracy and Equality“ sowie „The Redefinition of Meritocracy“ lese man am besten nach in Daniel Bell: The Coming of the Post-Industrial Society, a venture in social Forecasting. Basic Books, Inc., New York 1973, S. 408 und 446.

## Elektrocyclische Ringöffnungen von Ethylenoxiden<sup>[\*\*]</sup>

Von Rolf Huisgen<sup>[\*]</sup>

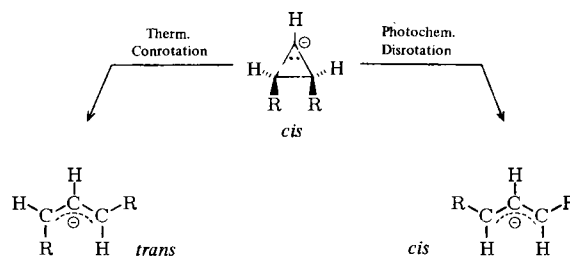
Substituenten, die negative Ladung stabilisieren, rufen in Ethylenoxiden (Oxiranen) die Fähigkeit zur elektrocyclischen Ringöffnung an der CC-Bindung wach; beim Erwärmen oder bei Bestrahlung treten kleine Gleichgewichtskonzentrationen an Carbonyl-yliden auf, die zu 1,3-Dipolaren Cycloadditionen befähigt sind. Neben der normalen, von den Woodward-Hoffmann-Regeln vorausgesagten conrotatorischen Ringöffnung läßt sich bei  $\alpha$ -Cyan-*cis*-stilbenoxid auch der orbitalsymmetrie-verbotene, disrotatorische Prozeß wahrscheinlich machen. Kinetische Untersuchungen an  $\alpha$ -Cyan-*trans*- und -*cis*-stilbenoxid ermöglichen es, das Energieprofil für die elektrocyclische Ringöffnung zu den stereoisomeren Carbonyl-yliden sowie für deren Recyclisierung und Rotation aufzustellen.

### 1. Ringöffnung des Cyclopropyl-anions

Unter den stimulierenden neuen Ideen, die im letzten Jahrzehnt unser Bild vom Reaktionsereignis nachhaltig geprägt haben, nimmt das Prinzip von der Erhaltung der Orbitalsymmetrie einen hervorragenden Platz ein. An die erste Veröffentlichung der Woodward-Hoffmann-Regeln im Jahre 1965 schloß sich eine Vielzahl von experimentellen und quantenchemischen Studien an, der Strom der einschlägigen Publikationen ist bis heute nicht verebbt.

Jede Bindungsschließung oder -lösung vollzieht sich unter Erhaltung der Orbitalsymmetrie. Nachweisbar wird dieses Prinzip bei elektrocyclischen Reaktionen, Cycloadditionen und sigmatropen Verschiebungen. Bei diesen Vorgängen finden sich mehrere Bindungslösungen oder -schließungen in einer energetisch einstufigen Reaktion gekoppelt.

Elektrocyclische Reaktionen sind Ringöffnungen oder Ring-schlüsse, bei denen netto eine  $\sigma$ - in eine  $\pi$ -Bindung übergeführt wird oder umgekehrt. Woodward und Hoffmann wagten Voraussagen über den sterischen Ablauf solcher einstufigen Prozesse<sup>[1]</sup>. Das Prinzip von der Erhaltung der Orbitalsymmetrie befiehlt für die Ringöffnung eines Cyclopropyl-anions zu einem Allyl-anion thermische Conrotation oder photochemische Disrotation.



[\*] Prof. R. Huisgen  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Karlstraße 23, D-8000 München 2

[\*\*] Ergänzte Fassung der Roger Adams Award Address, National Organic Symposium of the American Chemical Society, Fort Collins (Col.), 24. Juni 1975, sowie eines Plenarvortrags bei der GDCh-Hauptversammlung in Köln, 9. Sept. 1975.

Die Substituenten, die sich in 2,3-Stellung des Cyclopropyl-anions vor oder hinter der Ringebene befinden, schwingen bei der Ringöffnung in die Ebene der drei C-Atome ein. Conrotation nennt man den Weg der Ringöffnung, bei dem *cis*-Substi-