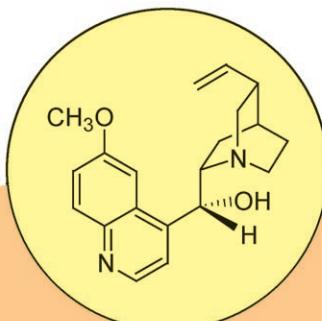


Die Woodward-Doering-/Rabe-Kindler-Totalsynthese von Chinin: ein Mythos?

Jeffrey I. Seeman*

Stichwörter:
Alkaloide · Chinin · Heterocyclen ·
Totalsynthese ·
Wissenschaftsgeschichte



Den Professoren Otto Theodor Benfey, Ernest L. Eliel und Rolf Huisgen gewidmet.



Rabe



Kindler

48. Paul Rabe und Karl Kindler: Über die partielle Synthese des Chinins. Zur Kenntnis der China-Alkaloide XIX.

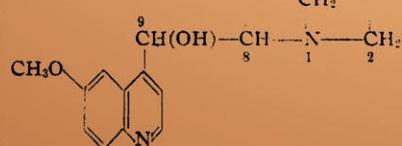
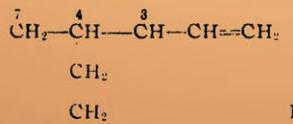
[Vorläufige Mitteilung aus dem Chem. Staatslaboratorium zu Hamburg.]

The Total Synthesis of Quinine

By R. B. WOODWARD AND W. E. DOEBING

1945

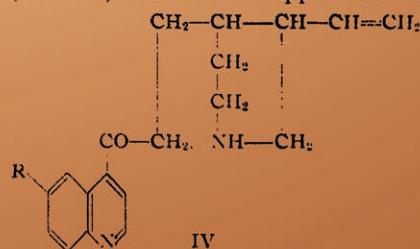
The culmination of the structural investigations on quinine in the proposal of the correct structure (I) in 1908¹ may be considered the point at which rational efforts toward total synthesis could be



Doering Woodward

initiated.² These efforts first took the form of an attack on the synthesis of substances containing the quinoline moiety of the quinine molecule. First success was achieved independently by Pictet and Misner,^{3a} and by Kaufmann and Peyer,^{3b} in 1912 with the synthesis of quinonic acid

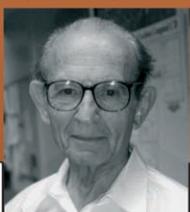
had shown⁶ in 1853 that the cinchona alkaloids, on heating with tartaric or sulfuric acid, were transformed into isomeric substances, *e. g.*, cinchotoxine (cinchonidine) and quinotoxine⁷ (quinicine) from cinchonine and quinine, respectively. Subsequent investigations by other workers resulted in the verification of these early results,⁸ in improvements in the mode of effecting the isomerization,⁹ and in the successful formulation¹⁰ of quinotoxine as (IV, R = OCH₃) and cinchotoxine as (IV, R = H). It was now apparent that these



2001 The First Stereoselective Total Synthesis of Quinine

Gilbert Stork,* Deqiang Niu, A. Fujimoto,† Emil R. Koft,‡ James M. Balkovec,§ James R. Tata,§ and Gregory R. Dake[⊥]

Contribution from the Department of Chemistry, Columbia University, New York, New York



Stork

Angewandte
Chemie

1918 beschrieben Paul Rabe und Karl Kindler die dreistufige Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin. Robert B. Woodward und William von Eggers Doering veröffentlichten 1944 die Totalsynthese von Homomerochinen und *d*-Chinotoxin aus 7-Hydroxyisochinolin. Auf der Grundlage der Umsetzungen von Rabe und Kindler beanspruchten Woodward und Doering im Titel zweier Arbeiten von 1944 und 1945 die „Total Synthesis of Quinine“. In den Jahren 2000 und 2001 stempelte Gilbert Stork Woodwards und Doerings Anspruch aber als ungültig, weil sie in Cambridge nur Homomerochinen und *d*-Chinotoxin, nicht aber synthetisches Chinin hergestellt hatten. Tatsächlich haben Rabe und Kindler die experimentellen Einzelheiten ihrer Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin nie veröffentlicht. Dieser Aufsatz stellt die Ergebnisse einer detaillierten Untersuchung der Synthesechemie von Cinchona-Alkaloiden vor und gibt anhand von bisher unveröffentlichtem Material sowie zahlreichen Interviews einen Einblick in das Leben der Hauptpersonen dieser fast 100 Jahre währenden Geschichte.

1. Der Kontext

In einem Editorial der *Chemical & Engineering News* vom 7. Mai 2001 mit dem Titel „Setting the Record Straight“ schrieb der Chefredakteur:

„Viele Leute glauben, dass Robert B. Woodward und William von Eggers Doering, Chemiker der Harvard University, 1944 die Synthese von Chinin gelungen ist. Unterstützt und verbreitet von der *New York Times* und dem *Science News Letter* wurde diese Auffassung Teil der Literatur und in vielen Biographien, Ausstellungen und Artikeln wiederholt. Was die Harvard-Wissenschaftler tatsächlich synthetisierten, war eine viele Stufen von Chinin entfernte Zwischenverbindung.“^[1]

In diesem Editorial wurde anschließend passenderweise „The First Stereoselective Total Synthesis of Quinine“ gerühmt, ein von Gilbert Stork gerade veröffentlichtes Meisterstück der organischen Synthesechemie:^[2]

„... die fesselnde Geschichte eines Mannes, der 55 Jahre danach strebte, eine besonders schwierige und anspruchsvolle Synthese zu verwirklichen. Dieser Mann ist Gilbert Stork ... eine überragende Persönlichkeit der organischen Synthesechemie. Stork ist in der chemischen Welt legendär. Jetzt, mit fast 80, ist er noch immer ein beeindruckender Forscher und nimmt Aufgaben in Angriff, die für jemanden, der halb so alt ist, entmutigend wären ...“^[1]

Gilbert Stork (Abbildung 1, geboren am 31. Dezember 1921) interessierte sich erstmals 1940 als Student für die Synthese von Chinin (1). In der Ausgabe von *C&EN* mit dem oben zitierten Editorial erschien ein detaillierter Beitrag mit dem Titel „Quinine Revisited“ von Maureen Rouhi.^[3] Danach bezieht sich Stork auf den „quasiuniversellen Eindruck“,^[3] dass Woodward und Doering die Totalsynthese von Chinin gelungen sei (Schema 1). Tatsächlich hatte Stork im Jahr 2000, einige Monate vor der Veröffentlichung seiner

Aus dem Inhalt

1. Der Kontext	1401
2. Einleitung	1403
3. Lob: Die Meinung zur Woodward-Doering-Totalsynthese von Chinin zwischen 1944 und 2001	1405
4. Zur Anerkennung der Ergebnisse von Woodward und Doering aus dem Jahr 1944	1407
5. Kritik: Die Woodward-Doering-Totalsynthese von Chinin aus heutiger Sicht	1413
6. Der Kernpunkt der Kontroverse: Gute oder schlechte Wissenschaft? Mangelndes Urteilsvermögen? Wissenschaftsbetrug? Inkompetenz?	1414
7. Die Persönlichkeiten und Laufbahnen von Paul Rabe und Karl Kindler	1414
8. Zur Gültigkeit der 1918 von Rabe und Kindler beschriebenen Umsetzung von <i>d</i> -Chinotoxin zu Chinin	1415
9. Die Menschen hinter der Wissenschaft	1421
10. Gute, weniger gute und schlechte Wissenschaft: geteilte Verantwortung	1426
11. Die Entwicklung wissenschaftlicher Standards	1428
12. Historische Interpretationen und Schlussfolgerungen	1430

Totalsynthese von Chinin,^[2] Woodwards und Doerings Synthese von Chinin als „weithin anerkannten Mythos“ charakterisiert.^[4]

„Stork zufolge begann der Mythos mit dem Titel eines 1944 veröffentlichten Beitrags [*J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 849]: ‚The Total Synthesis of Quinine.‘ Im darauf folgenden Jahr erschien eine ausführliche Arbeit mit genau dem gleichen Titel [*J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 860]. In diesen beiden Arbeiten beschreiben Woodward und Doering hauptsächlich die Synthese von *cis*-3-Vinyl-4-piperidinpropanösäure. ‚Das war,‘ sagt Stork, ‚eine eindrucksvolle Leistung. Aber es war nicht Chinin.‘“^[5]

Aus Woodwards und Doerings Veröffentlichungen^[5,6] geht eindeutig hervor, dass ihnen, nach heutigem Sprachgebrauch, eine „formale“ Totalsynthese von Chinin gelungen

[*] Dr. J. I. Seeman
SaddlePoint Frontiers
12001 Bollingbrook Place, Richmond, VA 23236-3218 (USA)
E-Mail: jiseeman@yahoo.com

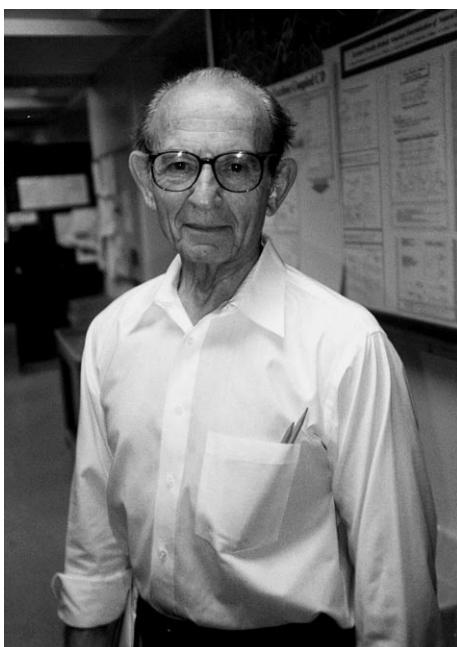


Abbildung 1. Gilbert Stork 1996 an der Columbia University.

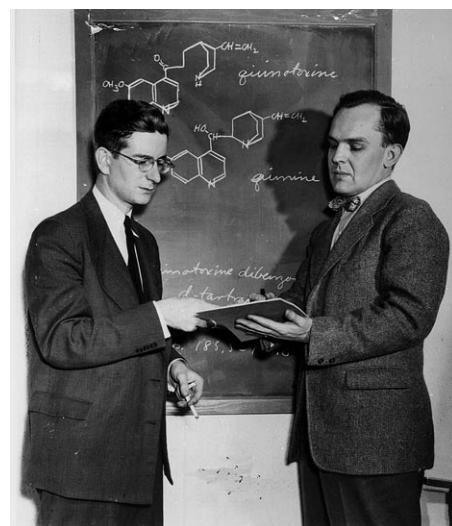
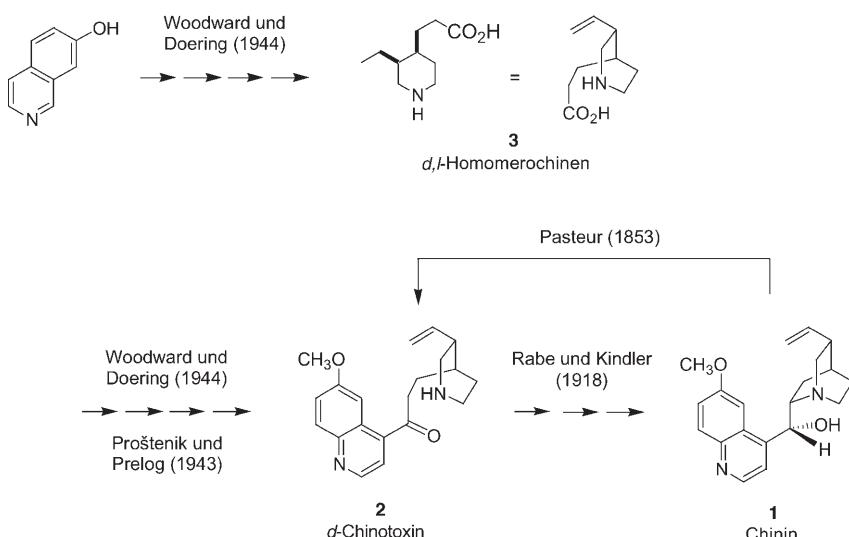


Abbildung 2. R. B. Woodward und William Doering an der Tafel in Harvard im Mai 1944. Mit freundlicher Genehmigung der Fritz-Goro-Archive.



Schema 1. Die Woodward-Doering-/Rabe-Kindler-Totalsynthese von Chinin.^[5–7]



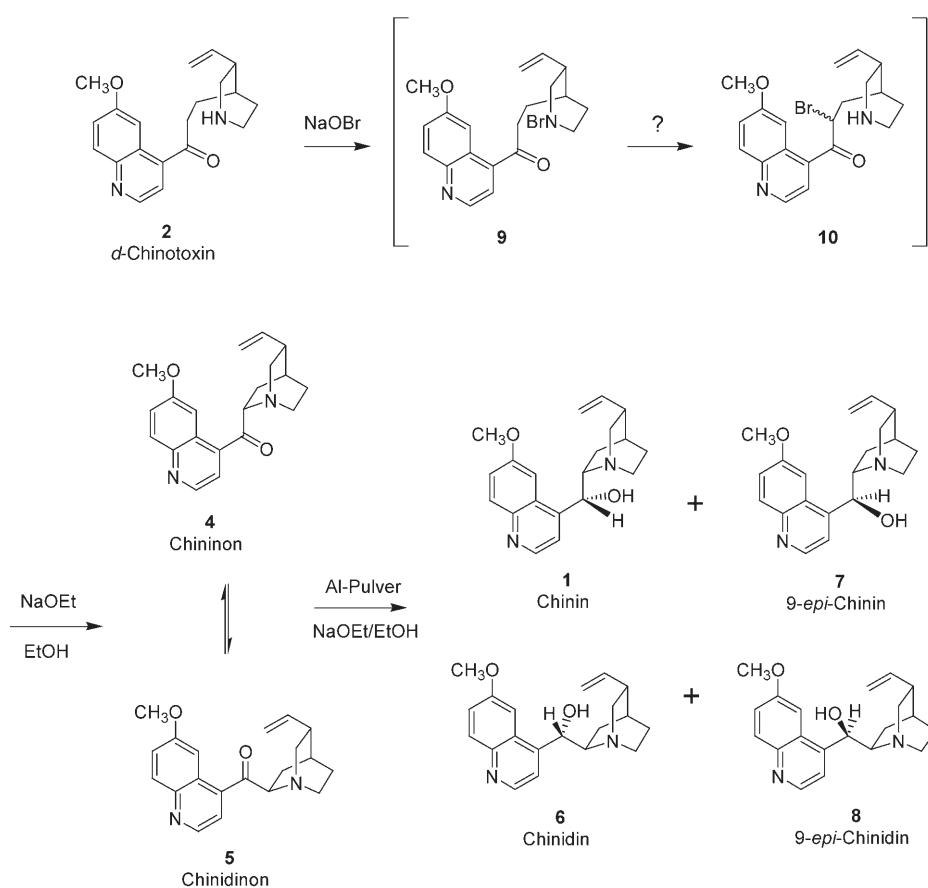
Jeffrey I. Seeman promovierte an der University of California, Berkeley. Nach einem zweijährigen Forschungsaufenthalt an den National Institutes of Health wechselte er zu Philip Morris in Richmond, Virginia. In seiner 27-jährigen Tätigkeit veröffentlichte er mehr als 100 Beiträge und Patente über Tabakkalioide und auf dem Gebiet der physikalischen organischen Chemie. Er rief die 20-bändige Reihe *Profiles, Pathways and Dreams* mit den Autobiographien berühmter Chemiker ins Leben. Zurzeit ist er Präsident der Abteilung für Chemiegeschichte der American Chemical Society. Seeman arbeitet als Berater und freier Filmproduzent.

war. Woodward und Doering (Abbildung 2) haben tatsächlich racemisches Homomerochinin (3) synthetisiert und getrennt und *d*-Chinotoxin isoliert (2, Schema 1).^[5,6] synthetisches Chinin haben sie in Cambridge aber nicht erhalten. 26 Jahre zuvor hatten Paul Rabe (24. August 1869 – 28. August 1952) und Karl Kindler (7. September 1881 – 29. September 1967) die Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin beschrieben (Schema 2 und Abbildung 3).^[7] Historisch bedeutend und für diesen Aufsatz besonders relevant ist, dass Louis Pasteur (27. Dezember 1822 – 28. September 1895) im Jahr 1853 Chinin mit Säure erhitzt und *d*-Chinotoxin erhalten hatte (Schema 1).^[8] Woodward und Doering erklärten:

„Im Hinblick auf die gesicherte Umwandlung von Chinotoxin in Chinin^[7] war mit der Synthese von Chinotoxin [in diesem Beitrag] die Totalsynthese von Chinin vollendet.“^[6]

Demzufolge bilden die Totalsynthese von *d*-Chinotoxin durch Woodward und Doering 1944^[5] und die Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin durch Rabe und Kindler 1918^[7] (Schema 1) zusammen die Woodward-Doering-/Rabe-Kindler-Totalsynthese von Chinin. Diese Namensfolge spiegelt die chemische Chronologie wider, wonach den Woodward-Doering-Umsetzungen die Rabe-Kindler-Reaktionen folgen.

Rabe und Kindler zufolge war ihre Veröffentlichung von 1918 eine „vorläufige Mitteilung“. 1932 sagte Rabe über seine Arbeit von 1918, es „ist noch nicht eingehend beschrieben worden“.^[9] Rabe und Kindler veröffentlichten weder die „klinische Identifizierung“ noch die vollständigen experi-



Schema 2. Einzelheiten der Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin und seine Isomere **6–8** durch Rabe und Kindler.^[7,77] 1918 wurde Chinin isoliert und identifiziert; die Isolierung und Bestimmung von **6–8** sowie die Gewinnung von zusätzlichem Chinin erfolgte 1939 aus den Reaktionsrückständen von 1918. Das intermediäre α -Bromketon **9** wurde zwar nicht nachgewiesen, sein Auftreten aber vermutet, da analoge Zwischenstufen nicht mit Methyljodid reagierten. Natriummethoxid bewirkt die Epimerisierung an C8 des Chininon-Chinidinon-Gemisches, möglicherweise die Isomerisierung der Bromketone **9** und **10**, wie Gutzwiller und Uskokovic^[119] und Nicolaou und Snyder^[15] vorgeschlagen haben, sowie die Cyclisierung.

mentellen Daten ihrer vorläufigen Mitteilung von 1918, obwohl Rabe für die gleichen Umwandlungen in andere, mit Chinin verwandte Cinchona-Alkaloide experimentelle Einzelheiten angegeben hatte.^[9,10] Das Fehlen direkter und vollständiger experimenteller Informationen führte zu der verbreiteten Schlussfolgerung, dass Woodwards und Doerings Totalsynthese von Chinin in Wirklichkeit unvollständig^[2,11–15] und ein Mythos ist.^[2–4] Stork sagte dazu:

„Das Problem ist, dass Rabes winzige Beschreibung außer einem vagen Hinweis auf eine mit einem anderen Alkaloid durchgeführte Arbeit keine experimentellen Einzelheiten enthielt.“^[4]

Und in dem *C&EN*-Beitrag heißt es:

„Die Literatur zeigt, dass dieses Lob [für Woodward und Doering] „teilweise auf Wunschdenken beruhte“ sagt Stork ... Die letzten Schritte, von denen Woodward und Doering annahmen, sie würden diese Zwischenstufe in Chinin überführen, hätten vermutlich nicht funktioniert, wenn sie es versucht hätten.“^[3]

2006 herrscht nun der neue, quasiuniverselle Eindruck, dass Woodward und Doering die (formale) Totalsynthese von Chinin in Wirklichkeit nicht vollendeten. Wie dieser Aufsatz zeigt, wurde aber ein Mythos durch einen anderen ersetzt.

Auf der Grundlage einer Reihe neu entdeckter Informationen komme ich hier zu dem Schluss, dass Rabe und Kindler 1918 *d*-Chinotoxin in Chinin überführt haben.^[7] Dass Woodward und Doering 1944 eine Totalsynthese von *dl*-Homomerochinen und *d*-Chinotoxin vollendeten, stand nie infrage. Daraus schließe ich, dass die Woodward-Doering-/Rabe-Kindler-Totalsynthese von Chinin Gültigkeit hat. Das vorrangige Ziel dieses historischen Aufsatzes ist eine Klarstellung.^[*]

2. Einleitung

CHININ! Diese Art der Einleitung mit einem einzigen Wort ist dem Stil von Robert Burns Woodward (Abbildung 4, 10. April 1917 – 8. Juli 1979), einem der größten Chemiker aller Zeiten, entliehen, um auf diese Weise den Menschen ebenso wie den Naturstoff zu ehren. Chinin verfügt über bemerkenswerte Eigenschaften als Antimalariamittel und hat moderne synthetische Therapeutika überdauert, die eines nach dem anderen durch Arzneimittelresistenz ausfielen. „The Total Synthesis of Quinine“ hatten Woodward und William von Eggers Doering (geboren am 22. Juni 1917) im Jahr 1944 in einer einseitigen Mitteilung angekündigt,^[5] der 1945 ein ausführlicher Beitrag folgte.^[6] Diese Veröffentlichung beschrieb die erste von zahlreichen Totalsynthesen Woodwards.^[17–19]

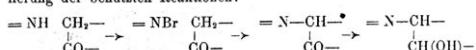
Fast 20 Jahre später sollten Woodward et al. die Veröffentlichung zur Totalsynthese eines anderen Alkaloid-Naturstoffs mit dem Ausruf „STRYCHNIN!“ beginnen.^[20] Natürlich hätte Woodward während seiner glanzvollen Karriere genauso gut „CHOLESTERIN!“, „RESERPIN!“, „CHLOROPHYLL!“, „CEPHALOSPORIN C!“ und „VITAMIN B₁₂!“ verkünden können. Wer, wenn nicht Woodward, hätte den Mut und das Recht, sich auf diese Weise öffentlich zu präsentieren, sich mit wissenschaftlichen Federn zu schmücken? Wer sonst würde von den eigenen Studenten feierlich in einer Sänfte getragen?^[19] Wer sonst würde stundenlang bis in den Abend Vorlesungen halten und erst aufhören, wenn die gesamte Tafel – ohne Auswischen – mit perfekt gezeichneten, mehrfarbigen Strukturen exakt ausgefüllt war?

[*] Anmerkung: In diesem Aufsatz werden die inzwischen obsoleten^[16] Bezeichnungen *dl* anstelle von (\pm) oder *rac* sowie *d* für $(+)$ oder rechtsdrehend beibehalten, um den historischen Kontext zu wahren.

48. Paul Rabe und Karl Kindler: Über die partielle Synthese des Chinins. Zur Kenntnis der China-Alkaloide XIX.
 [Vorläufige Mitteilung aus dem Chem. Staatslaboratorium zu Hamburg.]
 (Eingegangen am 8. Januar 1918.)

Die Versuche des einen von uns über die Verwandlung der Chinatoxine in die Chinaalkaloide¹⁾ sind nach längerer Unterbrechung 1917 wieder aufgenommen und durch die schließlich geglückte Synthese des Chinins aus dem Chinicin zum Abschluß gebracht worden. Da die klinische Identifizierung des so synthetisierten Chinins mit dem natürlichen Fiebermittel noch vorgenommen werden soll, so schicken wir die kurze Beschreibung der Chinin-Synthese der zusammenfassenden Abhandlung über die partielle Synthese der acht Chinaalkaloide und weiterer, mit ihnen stereoisomerer, in der Natur bisher nicht aufgefunder Basen voraus.

Die Synthese vollzieht sich in drei Schritten: Das Chinicin geht bei der Einwirkung von unterbromigsaurem Natrium in das *N*-Brom-chinicin über; ihm wird mittels Alkalium-Bromwasserstoff unter Bildung des Chininons entzogen; endlich liefert das Chininon bei der Behandlung mit Aluminiumpulver in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Natriumäthylat das Chinin. In der Auffindung dieses eigenartigen Reduktionsgemisches besteht der wesentliche Fortschritt bei den Synthesen in der Reihe der Chinaalkaloide. Was die genauere Formulierung der benutzten Reaktionen:



angeht, so verweisen wir auf die XV. Mitteilung: Über die partielle Synthese des Cinchonins, B. 44, 2088 [1911].

Das *N*-Brom-chinicin, in analoger Weise wie der Bromkörper²⁾ aus dem Cinchonin bereitet, kommt aus Äther in farblosen Nadeln vom Schmp. 123°. Das aus ihm hervorgegangene Chininon vom Schmp. 108° war in allen seinen Eigenschaften identisch mit dem Chininon aus Chinin.

16.3 g synthetisiertes Chininon gaben bei der Behandlung mit dem genannten Reduktionsgemisch neben 0.9 g Chinidin das Chinin in einer Ausbeute von 2 g analysereiner Substanz. Es schmolz wie verlangt bei 177° und besaß in absolut-alkoholischer Lösung das optische Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{14} = -158.7^\circ$ ($c = 2.1432$ bei 20°), während Rabe¹⁾ für das natürliche Alkaloid $[\alpha]_D^{15} = -158.2^\circ$ ($c = 2.136$ bei 15°) gefunden hat.

0.1164 g Subst.: 0.3174 g CO_2 , 0.0801 g H_2O .
 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 74.03, H 7.46.
 Mol.-Gew. 324.21. Gef. > 74.37, > 7.70.

¹⁾ Rabe, B. 41, 62 [1908]; 44, 2088 [1911]. Vortrag auf der 85. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte, Wien 1913; siehe die Eigenberichte in den Verhandlungen dieser Gesellschaft 1913, II, I, 293, in Ch. Z. 1913, 1237 und Z. Ang. 1913, I, 543.

²⁾ B. 44, 2088 [1911].

Abbildung 3. P. Rabe, K. Kindler, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 1918, 51, 466–467.

„Er schuf ein Meisterstück nach dem anderen, Meisterstücke, die von seinen Chemikerkollegen generell als solche anerkannt wurden, Leistungen, die chemisch inspirierend waren, aber auch die Jungen faszinierten.“^[21]

Woodward war der Mann, an dem die größten Chemiker seiner Zeit sich und ihre Forschung maßen. Ich erinnere mich an ein bemerkenswertes Ereignis im Anschluss an einen Vortrag zur Geschichte der Chemie, den ich an der University of Wisconsin in Madison gehalten hatte. Ein Angestellter kam stolz zu mir und zeigte mir einen Glasbehälter mit Zigarettenstummeln des berühmten Mannes, die man eingesammelt und Jahrzehnte aufbewahrt hatte. Eine der bemerkenswertesten Ehrenbezeugungen für Woodward erschien 1982 in einem Editorial der Zeitschrift *Accounts of Chemical Research* im Rahmen einer Diskussion über

„.... die führenden Köpfe auf den jeweiligen Fachgebieten der Chemie. (Auf meinem Gebiet werden sie manchmal respektlos die Kardinäle genannt; der kürzlich verstorbene R. B. Woodward war der Papst).“^[22]

Für ihre während des Zweiten Weltkriegs verkündete Totalsynthese von Chinin wurden Woodward und Doering als – obendrein jugendliche – Kriegshelden bejubelt. Als sie ihre Experimente beendet hatten, war Woodward 27 Jahre und einen Tag alt,^[19] Doering war erst 26. Die Berichte in Zeitungen und Zeitschriften waren äußerst überschwänglich. Für die nächsten 60 Jahre verkündeten Allgemeinlexika ebenso wie chemische Übersichtsartikel und Bücher die Totalsynthese von Chinin durch Woodward und Doering.^[2, 12, 19] Laut Niles Trammell, Präsident der National Broadcasting Company, wurden Woodward und Doering am 8. Mai 1944 in einer Rundfunksendung gefeiert, „die aus den Studios unserer Hauptfunkstation WEAF in New York kam [und] über das NBC-Netz auch von Küste zu Küste gehört wurde“.^[23] Dem Skript zufolge berichtete Robert St. John:

„Ich habe heute eine aufregende Geschichte für Sie ... eine Geschichte vor dem Hintergrund des Krieges ... aber eine Geschichte über das Retten von Leben und nicht über das Töten!!! ...“

Bei der Polaroid Corporation interessierte man sich für Chinin, weil es zur Herstellung von lichtpolarisierendem Material verwendet wird. Also beauftragte man Bob Woodward, synthetisches Chinin zu erzeugen. ... Woodward wählte als Mitarbeiter für das Projekt den 26-jährigen Bill Doering ... Diese beiden Jungen machten sich mit herkömmlichen Chemikalien an die Arbeit, und vor nur wenigen Tagen konnten sie stolz verkünden, dass ihnen gelungen war, was Generationen großer Wissenschaftler nicht geschafft hatten!! Sie haben synthetisches Chinin hergestellt!! Eine Substanz, die ganze Krankenhäuser voll malariakranker Soldaten in den Dschungeln am Pazifik dem Tod entreißen kann!!! Bob Woodward, 27! Bill Doering, 26! Noch Jungen! Ich wünschte, Sie könnten ihnen Auge in Auge gegenüberstehen!“^[24]

Ist die Woodward-Doering-/Rabe-Kindler-Totalsynthese von Chinin ein „Mythos“? Der vielleicht fröhteste Versuch einer Synthese des berühmten Naturstoffs und Arzneimittels Chinin^[12, 15] durch William Henry Perkin (12. März 1838 – 14. Juli 1907) führte 1856 unbeabsichtigt, aber bemerkenswert erfolgreich zu Mauvein und markierte den Beginn der chemischen Industrie.^[25, 26] Im 19. Jahrhundert beschäftigten sich weitere berühmte Forscher mit Chinin, darunter Liebig, Skraup und, wie bereits erwähnt, Pasteur. Darüber hinaus



Abbildung 4. Geburtstagsfeier: Woodward wird am 10. April 1978 von Mitgliedern seiner Arbeitsgruppe in Harvard in einer Sänfte getragen. Wiedergabe des Fotos mit freundlicher Genehmigung von Anton Fliri.

Der berühmte Chemiker (und große Denker) Albert Eschenmoser (geboren am 5. August 1925), der bei der Totalsynthese von Vitamin B₁₂ mit Woodward zusammenarbeitete, sagte:

verbindet der „Chinin-Mythos“ überragende Wissenschaftler, die klassische Forschungsarbeiten zur organischen Chemie veröffentlichten, unter anderem Woodward, Doering, Rabe, Kindler und Vladimir Prelog (23. Juli 1906 – 7. Januar 1998), und einen berühmten und beliebten Chemiker, der die 1944 beanspruchte Totalsynthese von Chinin als „Mythos“ bezeichnete und 2001 seine eigene „erste stereoselektive Totalsynthese von Chinin“ veröffentlichte:^[2] Gilbert Stork. Storks jüngste Behauptungen^[2,4,11] hatten zur Folge, dass die Fachwelt ihr früheres Lob in Ablehnung umkehrte. Die wissenschaftlichen Medien, insbesondere *Chemical & Engineering News*,^[1,3] trugen hierzu ihren Teil bei.

Mein Interesse an Chinin wurde 2001 bei der Produktion eines Dokumentarfilms über Antimalariamittel für die Johns Hopkins School of Public Health geweckt. Etwa 20 Jahre zuvor hatte ich begonnen, mich mit der Geschichte und Soziologie der Chemie zu beschäftigen, als ich einen Beitrag über das Curtin-Hammett-Prinzip mit einem historischen Abschnitt in *Chemical Reviews* veröffentlichte.^[27] Danach habe ich die Reihe *Profiles, Pathways and Dreams* mit 20 Autobiographien berühmter Organiker ins Leben gerufen.^[28-30] Mit dieser Reihe tauchte ich tief in die Welt der Elitewissenschaftler unseres Berufsstands ein. Als ich meine Forschungen über die Alkaloide der Tabakpflanze fortsetzte,^[31-36] kam ich ganz von selbst auf Chinin und Woodward.

Zu Beginn meiner Recherchen konnte ich nicht ahnen, dass mich die faszinierendste Detektivarbeit erwartete. Die Spuren, denen ich bei der Entschlüsselung dieses Rätsel folgte, erstreckten sich rund um die Welt und reichten in das Leben von Chemikern vor hundert Jahren. In den Woodward-Unterlagen, die in den Archiven der Harvard University aufbewahrt werden, gab es Erstaunliches zu entdecken. Zu diesen Unterlagen gehören auch unbekannte Dokumente aus der Chininforschung – oder solche, die einer der Hauptprotagonisten, dessen Büro nur Minuten entfernt liegt, lange verloren glaubte: Bill Doering. Nach und nach, Stück für Stück, wurde das Puzzle in fast drei Jahren zu einem Gesamtbild vervollständigt.

In diesem Aufsatz möchte ich meine Begeisterung über diese Entdeckungen mit Ihnen teilen. Begleiten Sie mich bei diesem Abenteuer, das Einblicke gibt in die Synthese der Zielverbindung, in das wissenschaftliche Verfahren und in die Menschen, deren Leben mit dem Mythos und der Realität der Totalsynthese von Chinin verknüpft ist. Auf diesem Weg werde ich

- 1) die jüngste Kritik unter dem Aspekt der dokumentierten Umsetzungen und ähnlicher Anhaltspunkte der Rabe-Kindler- und Woodward-Doering-Veröffentlichungen überprüfen;
- 2) einen Teil der Verwicklungen um die Ereignisse aus fast 100 Jahren entflechten und bestimmte damit verbundene Fragen diskutieren;
- 3) untersuchen, inwieweit Redakteure, Gutachter und Wissenschaftler in den 1910er und 1940er Jahren bis zum heutigen Tag die „Akzeptierbarkeit“ von Veröffentlichungen bestimmen;
- 4) eine historische, in großen Teilen bisher unbekannte Dokumentation über Rabe, Kindler, Woodward, Doering, Stork und das Chinin vorlegen;

- 5) die Verwendung von *d*-Chinotoxin als „Zwischenverbindung“ in Woodwards und Doerings formaler Totalsynthese von Chinin vergleichen mit Woodwards Verwendung von Cobyrinsäure als Zwischenverbindung in seiner und Eschenmosers formaler Totalsynthese von Vitamin B₁₂;
- 6) diese Punkte in einen Zusammenhang mit den betreffenden Zeiträumen stellen; und
- 7) anhand zwingender direkter und indirekter Beweise die Woodward-Doering-/Rabe-Kindler-Totalsynthese von Chinin belegen.

3. Lob: Die Meinung zur Woodward-Doering-Totalsynthese von Chinin zwischen 1944 und 2001

3.1. Lob und Anerkennung in der Fachwelt: 1944 bis 2001

Mehrere maßgebliche wissenschaftliche Publikationen erkannten die Woodward-Doering-/Rabe-Kindler-Totalsynthese von Chinin an, und viele Auflagen des *Merck Index* verzeichnen unter Chinin:

„Synthese: Woodward, Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 849; **1945**, 67, 860 ...“^[37]

Weitere bemerkenswerte Würdigungen^[19,38,39] Woodwards und Doerings für ihre Totalsynthese von Chinin finden sich in dem historischen Text *The Development of Modern Chemistry* von Aaron J. Ihde („Die Totalsynthese von Chinin wurde schließlich von Woodward und Doering 1944 vollendet.“^[40]), in *Organic Chemistry* von Louis F. Fieser und Mary Fieser („die Leistung von Woodward und Doering (1944) bei der Ausführung der Totalsynthese von Chinin“^[41]), in *Chemistry of Organic Compounds* von Carl R. Noller („Die letzte Phase einer Totalsynthese von Chinin wurde 1944 erfolgreich beendet.“^[42]) und in Manfred Hesses 2002 erschienem Buch *Alkaloids. Nature's Curse or Blessing?* („Woodward ... synthetisierte zahlreiche Naturstoffe, besonders die Alkalioide Chinin und Strychnin.“^[43]). Cordell, der später viele Bände von Manskes „The Alkaloids“ herausgab, schrieb 1981 in seinem Buch *Introduction to Alkaloids*:

„Chinin selbst wurde zuerst 1944 von Woodward und Doering synthetisiert und ist eine klassische Errungenschaft der organischen Syntheseschemie ... Die nachfolgenden Stufen wurden schon 1911 von Rabe ausgearbeitet.“^[44]

Die obigen Zitate belegen, dass die Mehrheit der Chemiker bis Juni 2001 Woodwards und Doerings formale Totalsynthese von Chinin anerkannt und sogar gepriesen hatte.

3.2. Lob und Anerkennung in den öffentlichen Medien: 1944

In Zeitungen und Zeitschriften erschienen zahlreiche Beiträge. So brachte die *New York Times* am 4. Mai 1944 einen Artikel auf der Titelseite^[45] und wenige Tage später einen weiteren Beitrag und ein Editorial.^[46,47] Neben Beiträgen im Magazin *Life*,^[48] in *The New Yorker*,^[49] *Business Week*,^[50,51] *Newsweek*,^[52] *Time*,^[53] *Reader's Digest*,^[54] *Science*



Abbildung 5. Cartoon aus dem *Oregon Journal*, Portland, vom 28. Mai 1944. Mit freundlicher Genehmigung der National Archives. Das Öl- und Gummimonopol sowie Chinin werden als Kriegsopfer dargestellt.

News Leader,^[55] der *Virginia Gazette*,^[56] dem *Philadelphia Inquirer*,^[57] *Drug Trade News*,^[58] und dem *Kentucky Messenger*,^[59] erschien im *Oregon Journal* ein bemerkenswerter Cartoon (Abbildung 5).^[60] Die folgenden Auszüge belegen den überwältigend positiven Ton der meisten Zeitungsberichte.

„Die beiden 27 Jahre alten Chemiker Robert Burns Woodward und William von Eggers Doering verkündeten im vergangenen Monat, dass sie in einem Laborverfahren synthetische, aus Steinkohleerde gewonnene Chemikalien zu Chinin umgesetzt haben. Damit wurde Chinin erstmals unabhängig von den Lebensvorgängen des tropischen Chinabaus produziert ... Auch wenn verantwortliche Kriegsbehörden über den Bedarf noch nicht entschieden haben, die Woodward-Doering-Synthese bietet die Möglichkeit der Massenproduktion von Chinin ...“^[48] (aus dem Magazin *Life*; der Artikel enthielt ferner Fotografien der Kristalle von „synthetischem Chinoxin“ und „Chinin ... in echten Kristallen.“).

„ein bemerkenswerter Friedenserfolg ... von großem Nutzen für die Menschheit ... ein Sieg für die Wissenschaft ...“^[56] (aus der *Virginia Gazette*, Alexandria).

„ein Versprechen von Leben und Gesundheit für Millionen, die derzeit an Malaria erkrankt sind und daran sterben.“^[57] (aus dem *Philadelphia Inquirer*).

„eine der größten wissenschaftlichen Errungenschaften unserer Zeit.“^[59] (aus dem *Kentucky Messenger*, Owensboro).

„Der letzte Schritt – die technische Herstellung – steht noch aus. Die Chemiker Woodward & Doering haben nur 1/100 Unze aus fünf Pfund der teuren Chemikalien hergestellt.“^[53] (aus dem Magazin *Time*)

Der Beitrag in *Drug Trade News* war hingegen skeptisch, wenn nicht nüchtern realistisch. In dem Artikel „Synthetic Quinine Actual Use Doubted. Cost Seen Prohibited“ von P. H. Van Itallie^[58] heißt es:

„... dennoch negierten Redakteure von Tageszeitungen diese Warnung [vor technischer Undurchführbarkeit] zu Vorsicht, indem sie zu verstehen gaben, dass diese Synthese das Ende für [Kaiser] Tojo bedeuten würde ... eine sorgfältige Untersuchung der Details zeigt, dass zwar jeder Schritt vollkommen direkt und durchführbar ist, aber so viele Stufen erforderlich und die möglichen Ausbeuten wahrscheinlich so klein sind, dass die Kommerzialisierung definitiv in weiter Ferne liegt, es sei denn, der Preis spielt keine Rolle.“^[58]

Stork et al. sagten 2001 in Fußnote [14] ihrer Veröffentlichung „The First Stereoselective Synthesis of Quinine“:

„Es herrschte Krieg und die Vereinigten Staaten waren von Holländisch-Ostindien, ihrer wichtigsten Quelle für Chinin, abgeschnitten. Die daraus resultierende Angst erklärt vielleicht Presseberichte^[61] – eher wegen ihres Enthusiasmus bemerkenswert als wegen ihrer sachlichen Analyse –, die den quasiuniversellen Eindruck hervorriefen, die Synthese von Homomerochinen 1944 [durch Woodward und Doering] bedeute, dass Chinin synthetisiert worden ist ... Bemerkenswerterweise hat die Verwirrung, die diese und hunderte andere gleichzeitige Berichte verursacht haben, bis zum heutigen Tag angehalten.“^[2]

3.3. Lob und Anerkennung außerhalb der Fachwelt

In zahlreichen wichtigen allgemeinen Nachschlagewerken (*The Random House Encyclopedia*,^[61] *The Encyclopaedia Britannica*,^[62] *The Columbia Encyclopedia*,^[63] *The Grolier Library of Scientific Biography*,^[64] und *Wikipedia – Die freie Enzyklopädie*,^[65] um nur einige zu nennen) heißt es ausdrücklich, dass Woodward und Doering die Totalsynthese von Chinin vollendeten.

3.4. Woodward glaubte und Doering glaubt an die Woodward-Doering-Totalsynthese von Chinin

Es wäre unaufrechitig, vielleicht sogar unmoralisch gewesen, wenn Woodward oder Doering nicht geglaubt hätten, dass ihnen die Totalsynthese von Chinin gelungen war, die sie im Titel ihrer Mitteilung^[5] und ihrer ausführlichen Arbeit postulierten.^[6] Das Ausmaß von Woodwards Überzeugung von seiner Arbeit und seinen Fähigkeiten ist bemerkenswert.

Die allgemeine Bekanntheit, die Woodward durch die Medien erhielt (siehe Abschnitte 3.2 und 3.3), veranlasste eine Reihe von Einzelpersonen, direkt an ihn zu schreiben. Ein Brief^[66] vom 24. Mai 1944 stammte von William M. S. Myers, Jr. von der Fire Station No. 1 in Indianapolis. Woodwards Antwort^[67] vom 6. Juli 1944 lässt kaum Zweifel daran, dass er glaubte, die Synthese von Chinin vollendet zu haben:

Myers an RBW: „Ist Ihre Entdeckung von ‚Chinin‘ das erste ‚synthetische‘ Chinin?“^[66]

Antwort von RBW: „Vor Abschluss der in diesem Labor durchgeführten Untersuchungen stand keine Methode zur Verfügung, durch die Chinin künstlich hergestellt werden konnte, das heißt, durch Synthese aus Materialien, die – in letzter Analyse – aus den Elementen Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff erhältlich sind, ohne die (unbeabsichtigte) Vermittlung eines lebenden Organismus, Pflanze oder Tier. Bisher war der Chininbaum die einzige Chininquelle.“^[67]

Myers an RBW: „Wird Ihre jüngste Entdeckung nun als synthetisches oder als echtes Chinin bezeichnet?“^[66]

Antwort von RBW: „Das neue Material ist echtes Chinin, durch Synthese hergestellt. Es ist von natürlichem Material nicht zu unterscheiden.“^[67]

Woodwards Antwort zumindest auf die letzte Frage war genau genommen nicht exakt. Da er und Doering ihr synthetisches *d*-Chinotoxin nie in Chinin überführt hatten, war der Vergleich „nicht zu unterscheiden“^[67] nicht möglich. Eine

Erklärung ist, dass Woodward fest glaubte, dass Rabe und Kindler tatsächlich *d*-Chinotoxin in Chinin überführt hatten, folglich traf Woodwards Darstellung gegenüber Myers „formal“ zu, ebenso wie ihre „formale“ Totalsynthese. Zweifellos glaubte Woodward fest an seine Arbeit und dass er die Fähigkeit hatte, Chinin zu synthetisieren. Nebenbei bemerkt muss das „synthetische“ Chinin von Rabe und Kindler „von natürlichem Material nicht zu unterscheiden“ sein, weil sie ihre Ausgangsverbindung *d*-Chinotoxin, ebenso wie Pasteur, aus Chinin selbst ohne Epimerisierung erhalten hatten (Schema 1)!^[68]

Woodward und Doering waren mit Sicherheit hoch erfreut über die Vollendung der Synthese von *d*-Chinotoxin. Diese glücklichen Erinnerungen wurden noch Jahre später wach, als Woodward am 9. April 1979 anlässlich der Verleihung der Richards-Medaille an Doering in seiner Laudatio über seinen Freund sagte:

„Der Abschluss der Chininsynthese zog ein gewisses Maß an Bekanntheit nach sich. Zu genau der Zeit wurde ich Opfer – oder Begünstigter – einiger düsterer Aspekte aus einer früheren Begebenheit in einer nicht unbedeutenden Kette trauriger Ereignisse, die meinen Charakter geformt haben, oder umgekehrt. Daher musste Doering die Hauptlast in Bezug auf unsere Öffentlichkeitsarbeit tragen, was er selbstbewusst, mit Charme und, wie ich glaube, sichtbarer Freude tat.“

„Diese Zeiten hatten auch ihre vergnüglichen Seiten. Eines der radikalen Nachrichtenorgane von damals, das inzwischen glücklicherweise nicht mehr existiert, erhob Sensationsvorwürfe, Doering und ich hätten das schmutzige Gold des holländischen Chininkartells als Gegenleistung dafür erhalten, dass wir der Öffentlichkeit den Nutzen unserer Entdeckung vorenthalten. Leider war dem nicht so. Wir mussten unser schmutziges Gold später und woanders finden, eine Aufgabe, die durch die Bekanntheit, die uns jene rücksichtlosen Anschuldigungen eintrugen, zweifellos erleichtert wurde.“^[69]

Später lässt der folgende Meinungsaustausch, den ich 2005 mit dem 88-jährigen Doering führte, seine Unnachgiebigkeit erkennen:

Frage: „Haben Sie und RBW über das, was im Vorhergehenden bezüglich Rabe und Kindler insgesamt dargelegt wurde, in den 1940er Jahren oder später diskutiert?“

Antwort: „Nein; ich möchte sagen: „Natürlich nicht.“ Es war nie ein strittiger Punkt.“

Frage: „Falls nicht, wenn Sie die Sichtweise der Wissenschaft im Jahr 2005 verglichen mit der Sichtweise der Wissenschaft zwischen 1918 und 2002 gekannt hätten, würden Sie es dann mit RBW in den 1940er Jahren diskutiert haben?“

Antwort: „Nein – siehe oben!!!“^[70]

4. Zur Anerkennung der Ergebnisse von Woodward und Doering aus dem Jahr 1944

4.1. Der Schriftwechsel zwischen Weller, Rabe und Woodward

Am 24. Juli 1947 schrieb Dr. Richard Weller aus Lüneburg, damals Britische Zone, an Woodward:

„In der Manchester Guardian Weekly vom 17. Juni las ich einen Bericht über Ihren interessanten Erfolg bei der Synthese proteinähnlicher Verbindungen. Darin wurde auch erwähnt, dass Ihnen drei Jahre zuvor die Herstellung von synthetischem Chinin gelungen ist. Als alter Chininexperte – ich war sieben Jahre Chemiker und Leiter

in den Vereinigten Chininfabriken Zimmer & Co., Frankfurt/M-Stuttgart, und später zehn Jahre Direktor einer Chininfabrik in den Niederlanden – bin ich sehr daran interessiert, Einzelheiten zu dieser Synthese zu erfahren, genauso wie ein alter Freund meiner Familie, Prof. Dr. Rabe von der Universität Hamburg, der vor vielen Jahren ebenfalls erfolgreich Chinin hergestellt hat, wenn auch nur in wissenschaftlichem Maßstab. Wir bedauern sehr, dass wir hier seit vielen Jahren keine chemische Literatur aus dem Ausland erhalten können, und ich würde mich sehr freuen, wenn Sie mir Ihre Veröffentlichungen über die Chininsynthese zusenden würden.“^[71]

Am 18. Dezember 1947 sandte Woodward Sonderdrucke mit der Bitte, Kopien weiterzuleiten an

„Professor Dr. Rabe, den Sie als einen Freund erwähnten und der natürlich der anerkannte Meister auf dem Gebiet der Cinchona-Alkaloide war, sowohl im Hinblick auf die Strukturbestimmung als auch auf die Grundlagen für eine erfolgreiche Synthesearbeit.“^[72]

Am 10. Februar 1948 antwortete Weller,

„Mit herzlichem Dank bestätige ich heute Ihren freundlichen Brief ... Von jedem [Sonderdruck] habe ich einen an Professor Rabe gesandt. Die beiden Veröffentlichungen waren für mich von großem Interesse. Ich habe erneut versucht, die Ausbeute von [dieses Wort ist leider nicht zu entziffern, die letzten Buchstaben scheinen aber „ininon“ zu sein] nach Rabes Methode zu verbessern, allerdings ohne zufriedenstellendes Ergebnis. Ich nehme an, dass Professor Rabe Ihnen schreiben wird.“

„Wenn Sie etwas Gutes tun möchten, wäre es wunderbar, wenn eine Ihrer ausgezeichneten Organisationen ein Care-Paket an Professor Dr. Paul Rabe, Hamburg, Parkallee 54, schicken würde. Geistesarbeiter sind gewöhnlich nicht in der Lage, durch Tauschhandel zusätzliche Nahrung zu beschaffen. Mit ein wenig Kaffee, Tee, Käse und Fleisch würden Sie den fast 80 Jahre alten Forscher sicherlich glücklich machen.“^[73] (Abbildung 6)

Am 19. Februar 1948 schrieb der damals 79-jährige Rabe, der an einer Augenkrankheit litt, die sein Sehvermögen erheblich beeinträchtigte, eigenhändig an Woodward (Abbildung 7):^[74]

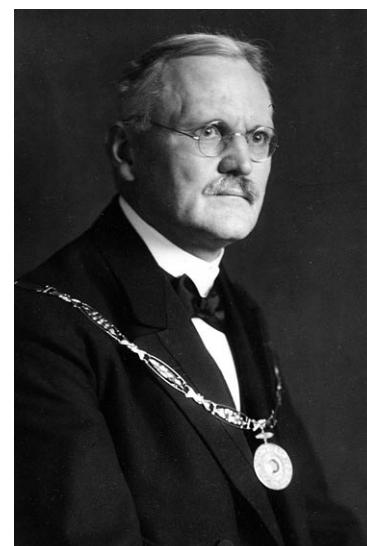


Abbildung 6. Paul Rabe. Die Fotografie wurde freundlicherweise von Wittko Francke zur Verfügung gestellt.

Prof. P. Rabe

 Hamburg 27. den 19. Februar 1948.
Postkarte 34

Herrn Dr. R. B. Woodward

 Cambridge 38
Mass., U. S. A.

Sehr geehrter Herr Doktor Woodward!

Herr Dr. R. Weller, Lüneburg hat mir Sonderabdrucke Ihrer Arbeiten über die Totalsynthese des Chinins und über Chinin ausgesandt. Der verstorbene Vater des Dr. Weller hat als Direktor der Vereinigten Chininfabriken vorm. Zimmer u. Co., Frankfurt/Main meine Arbeiten über die Chinaalkaloide unterstützt.

Mit Bewunderung habe ich die erste Arbeit durchstudiert. Ich freue mich, noch die Totalsynthese des Chinins erlebt zu haben und beglückwünsche Sie aufrichtig. Wie fruchtbar war der Gedanke, die vier Kohlenstoffatome des Benzolkerns eines Isochinolins um ein weiteres zu vermehren und dann mit Hilfe dieser fünf Kohlenstoffatome den Rest der Propionsäure und die Vinyl-Gruppe zu schaffen.

Und dann die originelle Methode der Dehydrierung des Chinins! Nun ist das Chinin eine leicht zugängliche Substanz geworden.

Ich danke Ihnen bestens, dass Sie auch für mich Sonderabdrucke bestimmt hatten. —

In Verehrung grüßt Sie
Ihr Paul Rabe.

Abbildung 7. Auszug aus einem Brief von Paul Rabe an R. B. Woodward,^[74] in dem er Woodward 1948 zur ersten Totalsynthese von Chinin beglückwünscht.

Herr Dr. R. Weller, Lüneburg hat mir Sonderabdrucke Ihrer Arbeiten über die Totalsynthese des Chinins und über Chinin zugeschickt. Der verstorbene Vater des Dr. Weller hat als Direktor der Vereinigten Chininfabriken vorm. Zimmer u. Co., Frankfurt/Main meine Arbeiten über die Chinaalkaloide unterstützt.

Mit Bewunderung habe ich die erste Arbeit durchstudiert. Ich freue mich, noch die Totalsynthese des Chinins erlebt zu haben und beglückwünsche Sie aufrichtig. Wie fruchtbar war der Gedanke, die vier Kohlenstoffatome des Benzolkerns eines Isochinolins um ein weiteres zu vermehren und dann mit Hilfe dieser fünf Kohlenstoffatome den Rest der Propionsäure und die Vinyl-Gruppe zu schaffen!

Und dann die originelle Methode der Dehydrierung des Chinins! Nun ist das Chinin eine leicht zugängliche Substanz geworden.

Ich danke Ihnen bestens, dass Sie auch für mich Sonderabdrucke bestimmt hatten. -----

In Verehrung grüßt Sie
Ihr Paul Rabe

Rabe sandte seinerseits Sonderdrucke von fünf seiner seit 1939 veröffentlichten Arbeiten an Woodward. Am 16. März 1948 antwortete Woodward:

„Sie können sich sicher vorstellen, dass es für mich eine sehr große Freude war, eine Nachricht von der Hand des Chemikers zu erhalten, der die größte Rolle bei der Untersuchung der Cinchona-Alkaloide gespielt hat. Ihr freundlicher Brief gab mir das Gefühl, in einer großen Tradition zu stehen. Erlauben Sie mir bitte, Ihnen herzlichst für Ihre generösen Anmerkungen zu meiner Arbeit zu danken ...“

„Die Nachrichten, die ich aus Deutschland erhalte, deuten sehr stark darauf hin, dass die Dinge, die das Leben angenehm machen, ganz zu schweigen von den lebenswichtigsten, sehr schwer zu bekom-

men sind. Ich hoffe, Sie verzeihen mir, dass ich mir die Freiheit genommen habe, die Zusendung eines kleinen Pakets mit nützlichen Dingen an Sie zu veranlassen, als Zeichen meines Respekts und meiner Dankbarkeit gegenüber demjenigen, dessen Arbeit die notwendige Grundlage bildete, auf der ich aufbauen konnte, um die Beiträge zur Chemie der Cinchona-Alkaloide zu machen, die ich zu meinem Glück gemacht habe.“^[75]

Rolf Huisgen, der für diesen Aufsatz viele Veröffentlichungen und Briefe von Rabe übersetzte, schrieb mir am 24. Juli 2006:

„Die heutige Generation hat keine Vorstellung von der Nahrungsmitteversorgung im Nachkriegsdeutschland. Hans Meerwein erzählte mir einmal, dass er mehrere CARE-Pakete von Paul D. Bartlett [Woodwards Kollege in Harvard] erhalten habe, den er zuvor weder getroffen noch mit ihm korrespondiert hatte. Ist das nicht großartig?“^[76]

4.2. Zur Akzeptanz der Forschungsergebnisse von Rabe und Kindler aus dem Jahr 1918

4.2.1. Redakteure und Gutachter der Beiträge von Rabe und Kindler (1918 und 1939) und Rabe (1932)

Rabes und Kindlers Umsetzung von *d*-Chinotoxin zu Chinin wurde 1918 publiziert (Schema 2).^[77] Rabe veröffentlichte noch 30 Jahre lang Arbeiten über die Cinchona-Alkaloide. Es gab zahlreiche Gelegenheiten, Rabe nach den vollständigen experimentellen Informationen zu fragen, sie zu verlangen und sie zu veröffentlichen. Eine ebenfalls von Rabe und Kindler (Abbildung 8) verfasste Arbeit knüpfte 1939



Abbildung 8. Karl Kindler. Fotografie mit freundlicher Genehmigung vom Kommissionsverlag der Österreichischen Kommissionsbuchhandlung und von Helmut Schmidhamer.

eindeutig an ihre Publikation von 1918 an und gibt experimentelle Einzelheiten zur Isolierung und Reinigung von Chinin, Chinidin, Epichinin und Epichinidin an, aber keine experimentellen Details zur Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin.^[77] Eine 25-seitige Veröffentlichung von Rabe aus dem Jahr 1932 ist eine Ansammlung aus allen möglichen, bis dahin unveröffentlichten experimentellen Verfahren, die sich auf viele frühere Arbeiten über Cinchona-Alkaloide beziehen.^[9] Tatsächlich enthält diese Arbeit experimentelle Ein-

zelheiten, die von mindestens sieben weiteren Mitarbeitern an drei Orten (Jena, Prag und Hamburg) stammen; manche Ergebnisse wurden schon 21 Jahre zuvor erhalten. In dieser Veröffentlichung von 1932 räumt Rabe definitiv ein, dass Kindler und er die experimentellen Einzelheiten der Reduktion von Chininon zu Chinin mit Aluminiumpulver (der letzte Schritt in Schema 2) 1918 nicht angegeben hatten. Dennoch beschreibt Rabe die Reduktion von Hydrocinchonin und nicht von Chininon.

„Gleich der XXV. Mitteilung berichtet die vorliegende über Untersuchungen, die bis 1911 zurückgehen... Die nicht-katalytische Hydrierung gelingt mit Hilfe von Aluminiumpulver und Natriumäthylat in alkoholischer Lösung. Diese von P. Rabe und K. Kindler^[7] eingeführte Methode ist noch nicht eingehend beschrieben worden. Sie wird daher am Beispiel des Hydro-cinchoninons erläutert.“^[9]

Folglich wies Rabe selbst eindeutig auf das Fehlen experimenteller Daten hin. Es gab mehrere Gelegenheiten für Redakteure und Gutachter von Zeitschriften, die vollständigen experimentellen Details der Umwandlung von Chinotoxin in Chinin aus dem Jahr 1918 zu verlangen, für die Fachwelt, sie zu hinterfragen, und für Rabe selbst, sie zu veröffentlichen. Er wurde anscheinend nie gefragt, mit Sicherheit hat er es nie getan.

4.2.2. Prelog's Vertrauen auf Rabe und Kindler

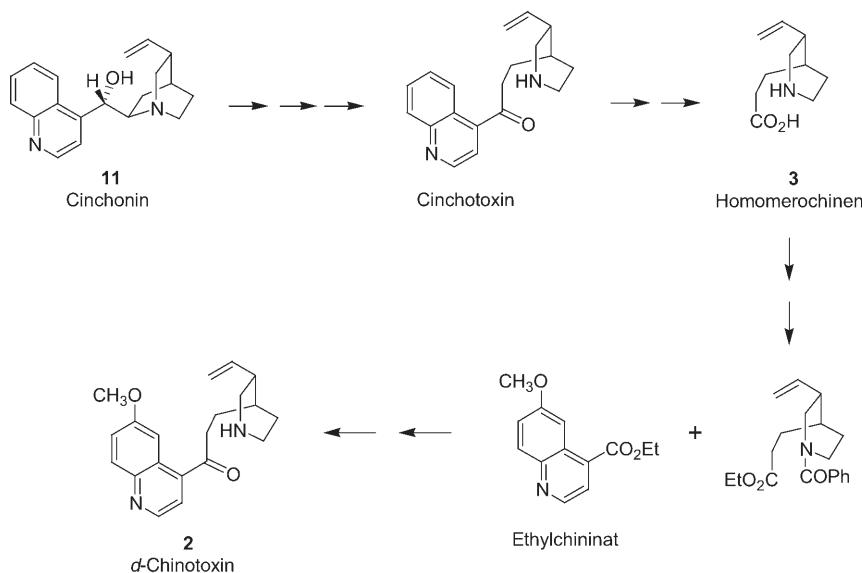
Im Jahr 1943 beschrieben Mihovil Proštenik (1916–1994) und Prelog (Abbildung 9) die Synthese von *d*-Chinotoxin



Abbildung 9. Vladimir Prelog, Kamila Prelog, Mihovil Proštenik in Zagreb am 22. Mai 1989. Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Kruno Kovačević.

durch Kondensation eines Derivats von optisch aktivem Homomerochinen (3) mit Ethylchininat (Schema 3).^[78] Auch Prošteniks und Prelogs Anspruch auf eine Partialsynthese von Chinin^[78] beruhte auf der Rabe-Kindler-Arbeit von 1918.^[7] 48 Jahre danach, im Jahr 1991, bekräftigte Prelog in seiner Autobiographie *My 132 Semesters of Chemistry Studies* sein Vertrauen in die 1918 von Rabe und Kindler beschriebenen Umsetzungen.

„Als Übung stellten wir aus reinem Homomerochinen, das wir durch Abbau von Cinchonin erhalten hatten, Chinotoxin her und erreichten damit eine Partialsynthese von Chinin.“^{[78]..[79]}



Schema 3. Die Partialsynthese von Chinin durch Proštenik und Prelog 1943 schließt die Umwandlung von Homomerochinen in *d*-Chinotoxin ein. Sie erhielten optisch aktives (nichtracemisches) Homomerochinen durch Abbau des Naturstoffs Cinchonin (11). Die Kondensation des geschützten Homomerochinen mit Ethylchininat beruhte auf ähnlichen Reaktionen, die Rabe und Pasternack 1913^[81] sowie Rabe und Kindler 1918 durchgeführt hatten.^[82] Prošteniks und Prelogs Partialsynthese von Chinin stützte sich auf Rabes und Kindlers Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin (Schema 2).^[78]

Proštenik und Prelog waren tatsächlich die ersten, die Homomerochinen in *d*-Chinotoxin überführten.^[78] Diese Umwandlung ist ein chemisch „notwendiger“ Schritt in der formalen Woodward-Doering-Totalsynthese von Chinin aus dem Jahr 1944 (Schema 1). „Wenn Sie konsequent sein wollen, müssten Sie Ihrer Liste Prelogs Namen hinzufügen“,^[80] lautete ein Vorschlag von Stork; damit käme man zur Woodward-Doering-/Proštenik-Prelog-/Rabe-Kindler-Totalsynthese von Chinin.

Die Umsetzung von Homomerochinen zu *d*-Chinotoxin sieht eine Claisen-Kondensation zu einem β -Ketoester vor, der anschließend unter Bildung eines Ketons hydrolysiert und decarboxyliert wird. Ähnliche Reaktionen waren schon früher mit Cinchona-Alkaloiden durchgeführt worden. So dienten die Kondensationen von Ethyl-4-chinolincarboxylaten mit aliphatischen Estern durch Rabe und Pasternack (1913)^[81] und mit einem geschützten Dihydromerochinen-ester durch Rabe und Kindler (1918)^[82] als direkte Vorbilder für die von Proštenik und Prelog^[78] beschriebene Kondensation (Schema 3). Die Ergänzung der Totalsynthese um zwei weitere Namen trüge daher allenfalls zur Chemiegeschichte bei.

4.3. Zur Anerkennung der Woodward-Doering-Totalsynthese von Chinin aus den Jahren 1944 und 1945

4.3.1. Kommentare der Gutachter

Jede Diskussion über die Gültigkeit der Woodward-Doering-Totalsynthese von Chinin sollte auch die Reaktionen einbeziehen, die Woodward und Doering (Abbildung 10) ohne Zweifel erfolgreich durchführten. Abbildung 11 zeigt die



Abbildung 10. Doering bläst Glas, Harvard 1944. Fotografie mit freundlicher Genehmigung der Fritz-Goro-Archive.

1944 von Stork gezeichnete Woodward-Doering-Synthese. 2001 sagte er dazu:

„Die Woodward-Doering-Synthese von Homomerochinen (oben als *cis*-3-Vinyl-4-piperidinpropionsäure bezeichnet) verdient unsere Anerkennung nicht wegen ihres mutmaßlichen Zusammenhangs mit Rabes Arbeit, sondern um ihrer selbst willen. Sie ist bewundernswert und inspirierend ... die glänzende Spaltung eines Cyclohexanonrings – nicht zu einer Ketosäure, wie andere wohl geplant haben könnten, sondern zu der verwandten Oximinoäure, wodurch der Verlust der mühsam erlangten *cis*-Stellung der Piperidinsubstituenten umgangen wurde. Dies und Doerings ausgezeichnete und unzureichend gewürdigte Beherrschung der alles andere als trivialen experimentellen Anforderungen machen die Synthese von Homomerochinen zu einem Meisterstück.“^[11]

Die Einzelheiten der Woodward-Doering-Synthese von *d*-Chinotoxin aus 7-Hydroxyisochinolin wurden schon an anderer Stelle behandelt.^[12,13,15,83] Es genügt wohl zu sagen, dass mit der Veröffentlichung der vorläufigen Mitteilung und der ausführlichen Arbeit eine neue Ära der organischen Synthese begann (siehe Abschnitt 3.1 und die Anmerkungen von Nicolaou et al.^[17] in Abschnitt 5).

Was sagte man über Woodwards und Doerings bemerkenswerte Syntheseschritte hinaus zu jener Zeit über ihr Vertrauen in Rabe und Kindler? Die Archive der Harvard University enthalten zwei detaillierte Kommentare von Gutachtern zu der ausführlichen Woodward-Doering-Arbeit „Total Synthesis of Quinine“ von 1945.^[84] Einer der Gutachter, hier willkürlich als Gutachter A bezeichnet, gibt einen sehr präzisen dreiseitigen Kommentar, der auszugsweise in Abbildung 12 wiedergegeben ist. Gutachter B schrieb einen etwa halb so langen Bericht, der aber eine Reihe detaillierter Empfehlungen enthält (Abbildung 13). Keiner der beiden Gutachter kritisiert, dass Woodward und Doering ihren Anspruch auf die Totalsynthese von Chinin auf die Rabe-Kindler-Umsetzungen stützten. Die Mitteilung über die Wood-

Gilbert Stork
Chemistry Department
University of Wisconsin
Madison 3, Wisconsin
September 19, 1944

Dr. R. B. Woodward
Chemistry Department
Harvard University
Cambridge, Massachusetts

Dear Dr. Woodward:

I am to give a talk to the graduate students and faculty members of the organic chemistry department at the University of Wisconsin next October 4, on the subject of quinine--proof of structure, synthetic approaches.

I intend, of course, to present the brilliant synthesis which you accomplished with Dr. Doering. However, the communication to the Editor published in the JACS, although presenting the successive steps, does not indicate the yields for the various transformations.

I wonder if you could find the time to let me know the yields on the various steps leading to homomeroquinone. If you could only fill them in on the adjoined sheet and send it back to me, I would be very thankful.

Would you also tell me whether Rabe's conversion of quinotoxin into quinine has been repeated by you in your present work?

Very sincerely yours,
Gilbert Stork
Gilbert Stork

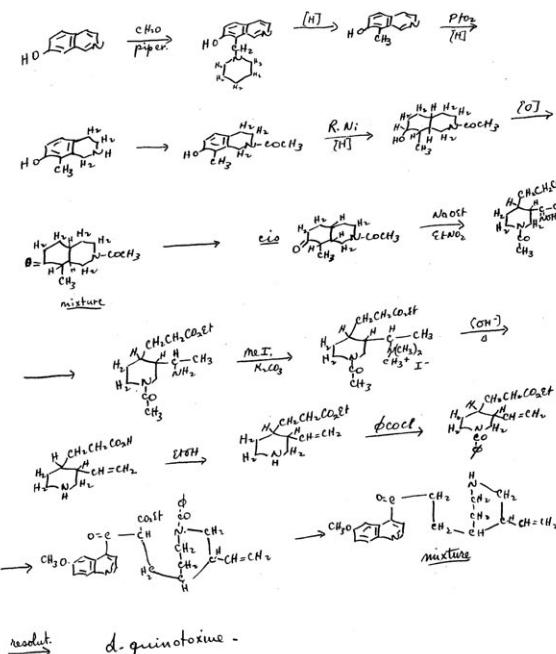


Abbildung 11. Brief^[103] des Studenten Gilbert Stork an den Harvard-Dozenten Robert Burns Woodward, in dem er nach Erscheinen der Mitteilung von 1944,^[5] aber vor Einreichen der ausführlichen Arbeit am 8. November 1944^[6] um Informationen über die Woodward-Doering-Totalsynthese bittet.

ward-Doering-Totalsynthese aus dem vorigen Jahr war ohne Zweifel gut bekannt – dieses Forschungsergebnis wurde außerordentlich stark propagiert. Den Gutachtern und dem Redakteur war die nationale und internationale Bedeutung des eingereichten Manuskripts demzufolge bewusst.

Gutachter A lehnte die ausführliche Arbeit ab; er kritisierte sie, weil sie bereits bekanntes Material enthielt, wegen der Wiederholung der Präsentation und in einigen Fällen zu umfangreicher experimenteller Details, wegen des Ausmaßes der „Rationalisierung der gewählten Synthesen“ und wegen des literarischen Stils und der pedantischen Art der Verfasser. Gutachter A konstatiert, dass die Arbeit „auf nicht mehr als die Hälfte ihrer jetzigen Länge zusammengefasst werden

The accompanying manuscript entitled "The Total Synthesis of Quinine" by Woodward and Doering is an excellent paper, but I do not believe it is suitable for publication in the Journal.

(3) A considerable portion of the discussion is devoted to rationalisation of the syntheses chosen. The authors take some pains to point out why they expected each reaction to proceed as it subsequently was found to do. This is interesting material, but again an expert in the field does not require such step by step guidance; confronted with the necessity for making the prediction, an expert would doubtless produce the same one the authors do. The authors undoubtedly

(4) An author's literary style is his own concern even in a scientific paper, but fine writing prejudices me against any paper. This is particularly the case when an unusual acronym or phrase is used where a common word would serve just as well. A few examples from many that might be cited, may serve to show how much a return to simplicity could be made in this paper.

p. 1, "moiety", but half, is commonly used. Another expression in the same sentence "more highly organized and consequently simpler" appears to have been used more for literary effect than for any real meaning it contains.

p. 2, "took on prime importance because of a correlative line of investigation", = was important because it indicated how (for instance) the two halves of the cinchona torinæ could be joined.

...
p. 2, "along the lines adumbrated in" = using the method developed in

...
p. 4, "to implement" and "apposite", also p. 16, "apposite" ^{was} are words characteristic of fine writing.

p. 16, "proximate later" = subsequent.

(5) It is my opinion that the paper can be condensed to not more than half its present length, and that this condensation could be done to the advantage of the paper. Such condensation could be achieved through the omission of (a) most of the historical part, (b) duplication in the discussion and experimental parts, (c) some of the explanations why the reactions were expected to succeed, (d) some of the material on mechanisms of the reactions, and (e) some of the unnecessary experimental details. Whether these omissions are made or not requires some judgment from Dr. Lamb as to editorial policy, since as previously noted the paper is an excellent one, in some respects, but differs from the type usually published in the Journal.

Abbildung 12. Auszüge aus einem der beiden Gutachten^[84] (vgl. Abbildung 13) zu Woodwards und Doerings ausführlicher Arbeit von 1945.^[6]

Page	
1	Delete note 2 (not a rational effort) "more highly organized, and consequently simpler" (not clear) <u>Segment for moiety</u>
2	Delete note 5 (not relevant) Delete note 7 (interesting but not essential) <u>Adumbrated</u> could be substituted by <u>suggested</u> or <u>foreshadowed</u> . <u>Appropriate</u> for <u>apposite</u> "relatively disorganized quinuclidine part of the cinchona alkaloid molecule" (not clear)
5	Delete <u>well known</u>

Abbildung 13. Auszug aus einem der beiden Gutachten^[84] (vgl. Abbildung 12) zu Woodwards und Doerings ausführlicher Arbeit von 1945.^[6]

kann",^[84] stellt aber keine substanzielles chemischen Schwächen heraus.

Die Kritik von Gutachter B ist dreifach:^[84] Zwei Punkte betreffen den Schreibstil der Verfasser. Tatsächlich kritisieren beide Gutachter die Verwendung der Wörter „moiety“, „adumbrated“ und „apposite“ durch Woodward und Doering, und beide schlagen alternative Ausdrücke vor; dennoch blieben diese drei Wörter in der Veröffentlichung. Der wichtigste Kommentar von Gutachter B betrifft die Verwendung von Beispielreaktionen aus der Literatur – allerdings nicht die von Rabe und Kindler,^[7] sondern die von Proštenik und Prelog.^[78] Wie Schema 3 zeigt, haben Proštenik und Prelog Homomerochinen (3) durch chemischen Abbau von natürlichem Cinchonin (11) hergestellt und in *d*-Chinotoxin überführt.^[78] Gutachter B bemerkt dazu:

„Mir scheint, dass der Arbeit von Proštenik und Prelog [die Homomerochinen in Chinotoxin überführten und 1943, vor Woodward und Doering, eine Partialsynthese von Chinin]^[78,79] geltend machen; siehe Abschnitt 4.2.2] mehr Beachtung geschenkt werden

sollte und dass sich dies völlig fair ihnen gegenüber ohne jede Schmälerung Ihres eigenen Beitrags in etwa folgender Weise tun lässt, –

,P. und P. haben durch Wiederholung des Syntheschemas von Rabe insofern eine Partialsynthese von Chinin erreicht, als sie Homomerochinin natürlicher Herkunft einsetzen. Damit haben diese beiden Wissenschaftler nachgewiesen, dass die allgemeine Methode zur Verknüpfung der beiden Molekülteile von Chinin unter Verwendung von *Dihydrohomomerochinin* auch auf Homomerochinin selbst anwendbar ist. Allerdings stehen die synthetische Gewinnung von Homomerochinin und somit auch die Totalsynthese von Chinin noch aus. Das Erreichen dieses Ziels wird in der vorliegenden Mitteilung beschrieben.“^[84]

Demnach hat Gutachter B genaue Kenntnis der Beiträge von Rabe wie von Prelog, erkennt Rabes und Kindlers Bericht über die Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin an und kritisiert Woodward und Doering, weil sie deren direkt analoge Präzedenzreaktion nicht genügend würdigen. Weder bei Gutachter A noch bei Gutachter B findet sich ein Hinweis darauf, dass Rabes und Kindlers Ergebnisse von 1918 unvollständig oder inakzeptabel wären oder von Woodward und Doering wiederholt oder bestätigt werden müssten. Der Redakteur des *Journal of the American Chemical Society* war damals Arthur Lamb, ein Kollege Woodwards in Harvard. Lamb stand in dem Ruf, äußerst gründlich zu sein; er war auch einer der ersten Redakteure, die Gutachten für Veröffentlichungen forderten.^[85,86] Lamb akzeptierte die ausführliche Woodward-Doering-Arbeit, ohne die von den Gutachtern empfohlenen Hauptänderungen zu verlangen.

4.3.2. Kommentare der Industrie, der US-Regierung und des National Research Council während des Zweiten Weltkriegs und kurz danach

Chinin war als Polarisator von Licht für die Polaroid Corporation von Interesse.^[19] An der Spitze von Polaroid, das seinen Sitz damals in Cambridge hatte, stand Edwin Land (Abbildung 14), ein technisch sehr interessanter Industrieller, der erkannte, dass wissenschaftliches Talent die Rentabilität von Polaroid in Zukunft vergrößern würde. Zu Beginn der



Abbildung 14. Richard Kriebel (Leiter der Abteilung für Öffentlichkeitsarbeit bei Polaroid), Edwin Land und Woodward in Cambridge, um 1946. Mit freundlicher Genehmigung der Polaroid Corporation und der Chemical Heritage Foundation.

1940er Jahre verpflichtete er Woodward als Berater für die Polaroid Corporation

„auf den Gebieten von Chemie und Optik und besonders auf dem Gebiet, das die Herstellung von Lichtpolarisatoren, Lichtabsorbern und optischen Kunststoffen und von Materialien mit besagtem Nutzen umfasst ... Polaroid willigt ein, Woodward die Summe von Eintausend (\$1000.00) Dollar für den Zeitraum von einem Jahr, beginnend am 1. Juni 1942, zu zahlen ...“^[87]

Zwei Jahre später wies der erneuerte Beratervertrag eine Erhöhung des Honorars auf jährlich \$4000 auf.^[88] In der Woodward-Sammlung in den Harvard-Archiven finden sich zahlreiche Briefe, Verträge, Forschungsvermerke und Notizen, die seine Beraterstellung bei Polaroid zu neuen Polarisatoren betreffen.

In den Adresszeilen sowohl der Mitteilung als auch der ausführlichen Arbeit über die Totalsynthese von Chinin durch Woodward und Doering wird zuerst das „Research Laboratory [der] Polaroid Corporation“ aufgeführt und danach das „Converse Memorial Laboratory [der] Harvard University“. Diese Reihenfolge spiegelt die Herkunft der Forschungsgelder und die Eigentümerrechte an den Patenten wider: Die Laborarbeit wurde keineswegs bei Polaroid durchgeführt, sondern an den Universitäten Harvard und Columbia.

Woodward war sicherlich erfreut, ein Glückwunscheschreiben von der Polaroid Corporation zu erhalten. Am 13. April 1944 schrieben A. B. Lamb und Edwin H. Land:

„Wir möchten unsere Anerkennung für Ihre großartige Leistung bei der Lösung dieses klassischen Problems der organischen Chemie zum Ausdruck bringen und sind hoch zufrieden darüber, diese Leistung gefördert zu haben ... Wir möchten Sie wissen lassen, dass es unserer Ansicht nach einzig wichtig ist, dass Ihr Traum einer Synthese von Chinin schließlich verwirklicht wurde.“^[89]

Man kann nur Vermutungen darüber anstellen, ob Lamb und Land zu diesem Zeitpunkt wussten, dass Woodward und Doering in Wirklichkeit kein Chinin hergestellt hatten.

Von Seiten der Industrie und der Regierung liefen zu der Zeit, als Woodward und Doering ihre Totalsynthese von Chinin vorstellten, mehrere andere Untersuchungen. 1941 war ein wichtiges Programm mit hoher US-nationaler Geheimhaltungsstufe initiiert worden, das die Versorgung amerikanischer Soldaten auf dem pazifischen Kriegsschauplatz mit Medikamenten gegen Malaria sicherstellen sollte.^[90] Ab 1942 schlug Woodward der Regierung der Vereinigten Staaten in einer Reihe von Briefen und Treffen vor, Chinin als mögliches Mittel gegen Malaria für die Truppen im Südpazifik großtechnisch zu synthetisieren. Woodward hatte Kontakte zum National Research Council, zum Committee on Medical Research, zum Office of Production Research and Development und zum Chemical Industries Branch of War Production.

Obwohl sich zumindest diejenigen, die Empfehlungen an das Kriegsministerium gaben, im Klaren darüber waren, dass die großtechnische Produktion von Chinin während des Kriegs nicht gelingen würde, fand Woodwards Vorschlag starke Beachtung. So schrieb der damals hoch angesehene Frank C. Whitmore, einer der Gutachter für den Chemical Industries (War) Branch, am 16. Mai 1944:

„die Woodward-Doering-Totalsynthese von Chinin ... ist ein echter Triumph in der wissenschaftlichen organischen Chemie. Sie gehört zu den intelligentesten Arbeiten der letzten 25 Jahre ... Die Stufen der Woodward-Doering-Synthese sind, soweit es die experimentelle Laborarbeit betrifft, vollständig. Die nächsten Schritte sollten der Umsetzung im großtechnischen Maßstab gelten ...“^[91]

Anfang der 1940er Jahre korrespondierte Woodward außer mit Polaroid auch mit anderen US-amerikanischen Industrieunternehmen über die großtechnische Synthese von Chinin.^[92,93] Zu diesen Unternehmen gehörten American Cyanamid, Ciba Pharmaceutical Products, Eli Lilly and Company, Merck & Company, Monsanto Chemical Company, The New York Quinine and Chemical Works und The Squibb Institute. Eine umfassende Diskussion der Kontakte mit Polaroid, den genannten chemischen und pharmazeutischen Unternehmen sowie mit dem War Production Board findet sich an anderer Stelle,^[94] dennoch sollte angemerkt werden, dass Woodward sich der Schwierigkeit einer großtechnischen Chininsynthese bewusst war. Er legte dies am 24. April 1944 in einem Brief an das Squibb Institute dar:

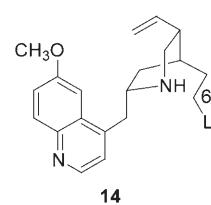
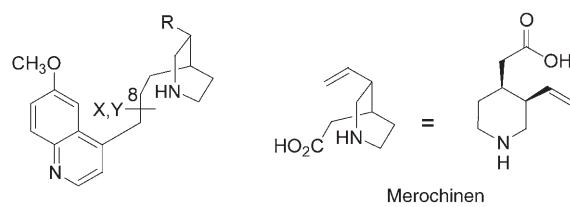
„Die Synthese einer so komplizierten Verbindung ist langwierig, und die großtechnische Herstellung des Produkts ist eine gewaltige Aufgabe. Die Entscheidung, ob die Entwicklung für die Produktion versucht werden sollte, liegt genau genommen bei den Regierungsinstanzen, deren Reaktion wir erwarten.“^[95]

Und als Antwort auf verschiedene Anfragen^[96,97] schrieb Woodward:

„In diesem Land wird Chinin derzeit nicht synthetisch hergestellt, und es ist unwahrscheinlich, dass sich die Situation künftig ändert. Dieser Umstand ist darauf zurückzuführen, dass die Kosten für synthetisches Chinin wesentlich höher sind als für den Naturstoff ...“^[95]

4.3.3. Andere Chininsynthesen

In den 1970er und 1980er Jahren wurde eine Reihe von formalen Synthesen und Totalsynthesen beschrieben, die alle die N-C8-Cyclisierung zum Chininringsystem (siehe **12**) einschließen. Diese Cyclisierung orientiert sich zwar an Rabes Arbeit von 1911^[10] sowie Rabes und Kindlers Modellreaktion von 1918^[7], es wurden aber andere Cyclisierungsmethoden als die NaOBr-Halogenierung angewendet. Bei einigen Chininsynthesen war die Zielverbindung Merochinen (**13**).^[98–101] Die



erste stereoselektive Totalsynthese beschrieben Stork et al.,^[2] die als Erste die N-C6-Cyclisierung (siehe **14**) einsetzen. Diese Chininsynthesen haben Nicolaou und Snyder 2003^[15] und Kaufman und Rúveda 2004^[13] in Übersichten beschrieben.

5. Kritik: Die Woodward-Doering-Totalsynthese von Chinin aus heutiger Sicht

60 Jahre nach Woodwards und Doerings Veröffentlichungen^[5,6] und 90 Jahre nach Rabes und Kindlers Arbeit,^[7] kamen ernste Zweifel an der Gültigkeit der ersten Totalsynthese von Chinin auf.^[2,11-15] Einige dieser Bedenken wurden bereits in Abschnitt 1 erwähnt, hier werden weitere kritische Beurteilungen diskutiert.

2001 beschrieben Stork et al. eine elegante „erste stereoselektive Totalsynthese von Chinin“.^[2] In dieser Veröffentlichung heißt es:

„Woodward und Doering behaupteten weder, Rabes kurze Mitteilung von 1918^[7] bestätigt zu haben, wonach [Rabe] erfolgreich Chinotoxin in Chinin überführt hatte (auch wenn nicht klar ist, auf welcher Grundlage [Woodward und Doering] Rabes Behauptung als „unzweifelhaft“ charakterisieren), noch gibt es irgendeinen Hinweis darauf, dass [Woodward und Doering] in ihren eigenen Laboratorien Chinin hergestellt haben.“^[2]

Tatsächlich haben Woodward und Doering in ihrem Labor weder Chinin hergestellt, noch haben sie versucht, *d*-Chinotoxin in Chinin zu überführen. Rabes und Kindlers Arbeit von 1918^[7] enthält nicht genügend experimentelle Daten, um die von ihnen beschriebene Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin (Abbildung 3) zu wiederholen. Rabe und Kindler stuften ihre Publikation als vorläufige Mitteilung ein,^[7] „da die klinische Identifizierung des so synthetisierten Chinins mit dem natürlichen Fiebermittel noch vorgenommen werden soll“.^[7] Im 21. Jahrhundert wurde diese Arbeit als „eine sehr lakonische Publikation“,^[12] eine „extrem abgekürzte Ankündigung“^[2] und als „sehr knapp“^[2] charakterisiert.

Storks deutlichem und scharfem Tadel der Mängel der Rabe-Kindler-Veröffentlichung und Woodwards und Doerings Vertrauen auf diese Publikation folgte rasch weitere Kritik. In seinem Aufsatz „Synthetic Lessons from Quinine“ in *Nature* sagt Steven Weinreb:

„Darüber hinaus ist Storks Arbeit mit einem Scharfblick und einer historischen Perspektive geschrieben (und berichtigt auch einige Mythen), die in der chemischen Primärliteratur selten zu finden sind, und daher sollte sie Pflichtlektüre für alle Studenten der organischen Chemie sein.“^[14]

In dem Buch *Napoleon's Buttons* stellen Penny Le Couteur und Jay Burreson fest:

„Die Aufgabe, die echte Chininverbindung zu synthetisieren, wurde vermeintlich 1944 vollendet, als Robert Woodward und William Doering von der Harvard University ein einfaches Chinolinderivat zu einer Verbindung umsetzten, die Chemiker zuvor, im Jahr 1918, angeblich in Chinin hatten überführen können. Die Totalsyn-

these von Chinin wurde schließlich als vollendet betrachtet. Das traf jedoch nicht zu.“^[102]

In ihrem 2005 in dieser Zeitschrift erschienenen Aufsatz „Die Jagd auf Chinin: Etappenerfolge und Gesamtsiege“ schreiben Theodoro Kaufman und Edmundo Rúveda:

„Allerdings wurde die Vorschrift von Rabe von 1918, ..., nicht sorgfältig geprüft und nicht vollständig belegt. ... Das Verfahren von Rabe erwies sich dann allerdings als unzuverlässig,“^[12]

In ihrem maßgeblichen Buch über Woodward äußern sich Benfey und Morris ein wenig zweideutig. Sie erklären:

„Die Synthese von Chinin, zusammen mit William von Eggers Doering, war Woodwards erste Totalsynthese ...“,^[19]

sagen aber auch:

„Darüber hinaus erwies es sich als unmöglich, Rabes Umwandlung von Chinotoxin in Chinin zu wiederholen, und die Frage bleibt offen, ob er erfolgreich war.“^[19]

Bemerkenswerterweise tauchte die Frage nach der Verlässlichkeit der Rabe-Kindler-Umsetzung von *d*-Chinotoxin zu Chinin erstmals am 19. September 1944 auf, kurz nach Erscheinen der Woodward-Doering-Mitteilung^[5] und Monate, bevor sie ihre ausführliche Arbeit einreichten.^[6] In einem Brief an „Dr. Woodward“ schrieb Gilbert Stork, damals 22-jähriger Student an der University of Wisconsin (Abbildung 11):

„Würden Sie mir auch mitteilen, ob Sie Rabes Umsetzung von Chinotoxin zu Chinin in Ihrer jüngsten Arbeit wiederholt haben.“^[103]

Ich fand in den Harvard-Archiven keinen Hinweis darauf, dass Woodward Stork geantwortet hat. In den Woodward-Archiven befinden sich die Kopien von Woodwards Antworten aber oft direkt hinter den an ihn gerichteten Briefen, selbst wenn die Antwort Monate später geschrieben wurde. Nach Angaben der Harvard-Archivare entspricht die Anordnung der Dokumente innerhalb der Woodward-Akten exakt der Reihenfolge, in der sie nach Woodwards Tod 1979 vorgefunden wurden.

Interessanterweise erinnert sich Stork nicht daran, 1944 an Woodward geschrieben zu haben. *Chemical & Engineering News* gegenüber berichtete er:

„Als junger Student an der University of Wisconsin in Madison, der ebenfalls an der Synthese von Chinin arbeitete, war Stork von der Arbeit in Harvard stark beeindruckt... „Ich stellte sie nie in Frage. Aber mit den Jahren wurde es wahrscheinlich, dass sie nie Chinin nach dem Rabe-Verfahren hergestellt hatten.“^[28]

In einem maßgeblichen Werk über Totalsynthesen ließen Nicolaou und Snyder die Frage nach der Gültigkeit der Woodward-Doering-Totalsynthese offen:

„In der aktuellen Literatur gibt es eine Diskussion über die Gültigkeit der Rekonstitution von Chinin (**1**) aus Chinotoxin (**2**) durch Rabe bezüglich der abschließenden Reduktion mit Aluminiumpulver ... Diese Frage ist zweifellos von Bedeutung, denn wenn diese Reaktion nicht wie beschrieben verläuft, wäre der Woodward-Doering-Syntheseweg keine formale Synthese von Chinin, sondern lediglich eine Synthese von Chinotoxin, da die Harvard-Wissen-

schaftler Rabes Umsetzungen nicht wiederholt haben. Auch wenn wir nicht direkt mit einer korrigierenden Anmerkung in die Diskussion eingreifen möchten, ob diese Umsetzung gültig ist oder nicht, halten wir es für wichtig herauszustellen, dass Woodward und Doering nicht die Einzigsten waren [siehe Prelogs Autobiographie^[79]], deren Synthesearbeit auf der Annahme beruhte, dass Rabes Syntheseweg tatsächlich zur Bildung von Chinin führte.^{[78],[15]}

6. Der Kernpunkt der Kontroverse: Gute oder schlechte Wissenschaft? Mangelndes Urteilsvermögen? Wissenschaftsbetrug? Inkompétence?

Dass sich Woodward und Doering bei ihrer formalen Totalsynthese von Chinin^[5,6] auf Rabes und Kindlers Arbeit^[7] stützten, ist unzweifelhaft. Ebenso sicher ist, dass Rabe und Kindler nie die vollständigen experimentellen Daten ihrer Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin (Schema 2) angegeben haben. Beruht es auf mangelndem Urteilsvermögen, dass Woodward und Doering diese Umwandlung nicht wiederholten oder selbst eine solche entwickelten? Die Antwort auf diese Frage hängt vielleicht von der Antwort auf eine andere Frage ab: Haben Rabe und Kindler die Umwandlung tatsächlich, wie behauptet, erfolgreich durchgeführt?

- Wenn Rabe und Kindler wirklich *d*-Chinotoxin in Chinin überführten, dann haben Woodward und Doering die erste formale Totalsynthese von Chinin vollendet.
- Wenn Rabe und Kindler, entgegen ihrer Behauptung, *d*-Chinotoxin nicht in Chinin überführt haben, dann haben Rabe und Kindler entweder Wissenschaftsbetrug begangen, indem sie ihre experimentellen Ergebnisse falsch dargestellt haben, oder sie glaubten, „Chinin“ hergestellt zu haben, hatten es in Wirklichkeit aber nicht.

7. Die Persönlichkeiten und Laufbahnen von Paul Rabe und Karl Kindler

Paul Rabe und seine Mitarbeiter veröffentlichten in einem Zeitraum von 40 Jahren mehr als 40 Arbeiten über die Struktur, die chemischen und physikalischen Eigenschaften und die Synthese von Chinin und anderen Cinchona-Alkaloiden einschließlich Dihydrochinin.^[12,83,104-108] Rabe habilitierte im Mai 1900 an der Universität Jena, wo er anschließend seine akademische Laufbahn begann. 1907 veröffentlichte er drei Arbeiten^[109-111] über die Cinchona-Alkaloide, darunter die erste^[109] seiner Reihe „Zur Kenntnis der China-Alkaloide“, die XXXII. und XXXIII. Mitteilung erschienen Anfang der 1940er Jahre.^[112,113] Mehrere Arbeiten über Cinchona-Alkaloide wurden in anderen Reihen veröffentlicht. Beispielsweise erschien die Publikation „Spaltung der Halogenalkylate von Chinaalkaloiden in Äthylenoxyde. Zur Kenntnis der 1,2-Hydramine, 3. Mitteilung“^[114] 1948, als Rabe fast 80 Jahre alt war. Die meisten dieser Arbeiten enthalten ausführliche Beschreibungen der Experimente. Rabe nutzte Löslichkeitsunterschiede zur Isolierung und Reinigung der Cinchona-Alkaloide, denn zu seiner Zeit war die Chromatographie noch keine Standardmethode. Doering und andere Mitarbeiter Woodwards wendeten Rabes experimentelle Methoden auf hervorragende Weise an.

Es gibt meines Wissens keine einzige Publikation, die die Exaktheit oder Gültigkeit von Rabes wissenschaftlichem Werk anzweifelt – mit Ausnahme der Feststellungen, die das Fehlen experimenteller Details in der Synthese von Chinin aus *d*-Chinotoxin betreffen. Ganz im Gegenteil: 15 Jahre nach seinem Tod wurde Rabes persönliche und berufliche Integrität durch zwei Mitarbeiter gewürdigt.^[115]

„Wissenschaft ... war ihm [Rabe] reines Suchen nach Erkenntnis, fernab von allen Nützlichkeitserwägungen des Praktischen. Stets stand bei ihm der Versuch und sein Ergebnis, nie die Spekulation im Vordergrund. Dieser seiner Art entsprechend faßte er auch seine Veröffentlichungen unter strengster Beschränkung auf das Wesentliche ab. Schien ihm ein Ergebnis nicht sicher genug, dann wartete er mit der Bekanntgabe ...“^[12,115]

Aber auch Rabes persönliche und fachliche Führung fanden großes Lob. Während Rabes Berufsleben „bildeten [die Rabes] in Wahrheit den Mittelpunkt des Mitarbeiterkreises, der sich ... um den verehrten Lehrer und seine Gattin scharte,...“^[12,115] und nach dem Zweiten Weltkrieg „suchten Freunde und Schüler Hunger und Kälte vom ‚Rabennest‘ – soweit es ging – fernzuhalten; mancher überbrachte bei seinem Besuch im Rucksack Kartoffeln und Kohlen anstelle von Blumen.“^[12,115] 1935 wurde Rabe von den Nationalsozialisten zum vorzeitigen Ausscheiden aus seiner Position als Direktor des Instituts in Hamburg gezwungen. Dies war die Vergeltung dafür, dass Rabe „einen Aufruf zum Boykott jüdischer Studenten vom Schwarzen Brett seines Instituts entfernen“ ließ.^[12,115] Rabe setzte seine Forschungen im Labor mit eingeschränkten Hilfsmitteln fort. Diese Beschreibungen charakterisieren einen angesehenen Mann und kompetenten akademischen Lehrer und Wissenschaftler. Es gab in Rabes Laufbahn nie die leiseste Spur von Wissenschaftsbetrug – ganz im Gegenteil.^[12,115]

Karl Kindler promovierte 1916 in Breslau und habilitierte 1923 in Hamburg.^[116-118] Er veröffentlichte zusammen mit Rabe sechs Arbeiten, davon fünf zwischen 1917 und 1922 und eine weitere 1939. Im Jahr 1928 wurde Kindler in Hamburg zum Extraordinarius ernannt. 1936 wurde er Leiter der neu gegründeten Abteilung für Pharmazeutische Chemie der Chemischen Staatsinstitute in Hamburg, und als diese Einrichtung auf Befehl der Nationalsozialisten geschlossen wurde, wurde Kindler 1941 Leiter der Pharmazeutischen Chemie in Innsbruck. 1945 kehrte er als Extraordinarius zurück nach Hamburg, wo er das Institut für Pharmazie gründete, als dessen Direktor er 1959 zurücktrat.

Während der 1920er und 1930er Jahre in Hamburg veröffentlichte Kindler zahlreiche Arbeiten, insbesondere in den Reihen „Neue und verbesserte Methoden zur Synthese pharmakologisch wichtiger Amine“ und „Mechanismus chemischer Reaktionen“. Kindler stand Rabe 1939 wissenschaftlich und physisch nahe. In diesem Jahr veröffentlichten sie die Folgearbeit über die Isolierung von weiterem Chinin aus den Rückständen der Reaktion von 1918.^[77] Als angesehener Kollege hatte Kindler die Möglichkeit, auf Rabe einzutwirken und ihn von der Notwendigkeit einer Veröffentlichung zusätzlicher experimenteller Daten zu ihrer Publikation von 1918 zu überzeugen. Ob es zu diesem Thema in Hamburg Diskussionen gegeben hat, ist nicht bekannt.

Sowohl Paul Rabe als auch Karl Kindler waren also in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts angesehene Akademiker und Forscher. Beide hatten wichtige Lehrstühle inne, und beide veröffentlichten bis ins hohe Alter. Da es keine definitiven Beweise gibt, ist die Vermutung, Rabes und Kindlers Arbeiten von 1918 und 1939^[7,77] waren betrügerisch, wohl unsinnig.

Kann es sein, dass Rabe und Kindler zwar ehrlich, aber in gewisser Weise nachlässig vorgingen, die Versuche nicht korrekt durchführten oder versehentlich eine andere Verbindung als Chinin identifizierten?

Irrtümer kann es natürlich immer geben, doch mindestens vier Argumente sprechen gegen diese Möglichkeit:

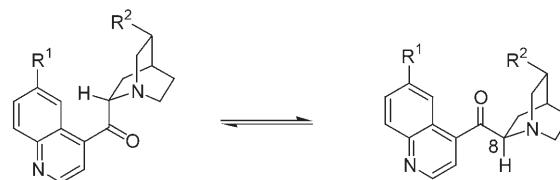
- 1) Paul Rabe untersuchte während seiner langen und produktiven Laufbahn nahezu ausschließlich die Chemie der Cinchona-Alkaloide. Er war wohl weltweit der Experte für Cinchona-Alkaloide und besonders für Chinin. Rabe stand in dem Ruf, ein sorgfältiger, konservativer Wissenschaftler mit Berufsethik zu sein. Hätte Rabe ein Experiment für strittig gehalten, er hätte mehr als genug Zeit und Gelegenheit gehabt, um die Irrtümer zu korrigieren.
- 2) Auch Karl Kindler war ein namhafter akademischer Wissenschaftler, der sich vorrangig mit Naturstoffen, pharmakologisch wirksamen Aminen und ähnlichen Verbindungen beschäftigte.
- 3) Die Rabe-Kindler-Sequenz oder ihre Modifikationen wurden sowohl in Rabes Labor als auch von anderen Forschern auf ähnliche Verbindungsreihen angewendet (siehe die Abschnitte 8.3 und 8.4).
- 4) Das Endprodukt der Rabe-Kindler-Synthesesequenz war Chinin selbst. Eine andere Verbindung oder sogar ein Gemisch fälschlich als Chinin zu betrachten, ist äußerst unwahrscheinlich. Wie in Abschnitt 8.1 besprochen wird, unterscheidet sich Chinin bezüglich der physikalischen Eigenschaften signifikant von seinen Isomeren Chinidin, Epichinin und Epichinidin (Schema 2).

8. Zur Gültigkeit der 1918 von Rabe und Kindler beschriebenen Umsetzung von *d*-Chinotoxin zu Chinin

8.1. Rabes und Kindlers experimentelle Ergebnisse von 1918

Rabe und Kindler beschrieben die dreistufige Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin (Abbildung 3 und Schema 2). Im ersten Schritt wurde *d*-Chinotoxin mit Natriumhypobromit (NaOBr) zu einem bromierten Chinotoxinderivat, **9** und/oder **10**, umgesetzt. Für diese kristalline Verbindung (Schmp. 128°C) schlugen Rabe und Kindler die Struktur **9** vor; dabei stützten sie sich hauptsächlich auf die Beobachtung, dass die analoge Verbindung in der Cinchotoxinreihe (Demethoxychinin; siehe Abschnitt 8.4.1.) nicht mit Methyljodid reagierte.^[10] Die Umsetzung mit Natriummethoxid in Ethanol im zweiten Schritt bewirkte zweierlei: erstens die Cyclisierung zu Chinin (**4**) und Chinidin (**5**) und zweitens die Einstellung des Gleichgewichts zwischen diesen beiden Ketonen. Rabe und Kindler hatten 1918 allerdings nicht erkannt, dass unter den basischen Bedingungen Chinin und

Chinidin entstehen und ineinander umgewandelt werden.^[7] Diese NaOEt-katalysierte gegenseitige Umwandlung von **4** und **5** ist jedoch entscheidend für den nächsten Schritt, die Reduktion mit Aluminiumpulver, die ebenfalls in Gegenwart von Natriummethoxid in Ethanol erfolgt. Rabe und Kindler isolierten nur das weniger lösliche kristalline „Chininon“, das heute als Chinidinon bezeichnet wird (Schema 2 und Schema 4).^[2,83,119] In einer 1945 veröffentlichten Arbeit mit dem Titel „Chininon“^[120] weisen Woodward et al. darauf hin, dass ihren Ergebnissen zufolge



Schema 4. Isomerisierung von Cinchona-Alkaloidketonen an C8.^[119]

„die Zuweisung des Namens Chinidinon zu dem bekannten [weniger löslichen, isolierten] Isomer gerechtfertigt zu sein scheint. Um Verwechslungen zu vermeiden und weil das andere Isomer bisher in noch keinem Fall erhalten werden konnte, wurde auf eine Änderung der Nomenklatur in dieser Arbeit verzichtet.“^[120]

Im vorliegenden Aufsatz verdeutlichen daher Anführungszeichen um das Wort „Chininon“, dass hiermit zwischen den 1910er und den 1940er Jahren die isolierte kristalline Verbindung bezeichnet wurde. Allerdings handelte es sich bei dieser Verbindung in Wirklichkeit um Chinidinon, das Epimer von Chininon (siehe Schema 2).

Woodwards Zögern, das weniger lösliche, isolierte Keton 1945 als Chinidinon zu bezeichnen,^[120] war 1953 überwunden. In seinem Aufsatz mit Turner stellt er fest, dass

„die Überführung von Chinotoxin in Chinidinon auf ähnliche Weise erreicht wurde [durch Rabe und Kindler 1918],^[7] und die Reduktion der letztgenannten Verbindung mit Aluminiumpulver und Ethylalkohol in Gegenwart von Natriummethoxid ein Gemisch der stereoisomeren Alkohole lieferte, aus dem Chinin und Chinidin isoliert wurden.“^[83]

Das 1918 von Rabe und Kindler aus *d*-Chinotoxin erhalten „Chininon“ mit einem Schmelzpunkt von 108°C war in allen seinen Eigenschaften identisch mit dem „Chininon“ aus Chinin.^[7] Rabe und Kindler gaben weder ein Zitat für „Chininon“ an, noch sagten sie, was „in allen seinen Eigenschaften identisch“ bedeutete, obwohl Rabe „Chininon“ schon zuvor gründlich studiert hatte.^[121] Woodward et al. gaben für diese Verbindung später einen Schmelzbereich von 107–108.5°C an.^[120]

Die gegenseitige Umwandlung von Chininon und Chinidinon (Schema 2) geht aus experimentellen Ergebnissen von Rabe et al. aus dem Jahr 1910 hervor.^[121] Danach änderte sich die optische Drehung einer Lösung von Chininon und Chinidinon und erreichte als Endwert $[\alpha]_D^{14} = 66^\circ$. Auch in der Cinchonin- und Cinchonidinreihe beobachteten sie eine Mutarotation.^[121] Milan Uskoković (geboren am 14. Juli 1924) leitete ein Forscherteam bei Hoffmann-La Roche, das die

Chemie und die Totalsynthese von Chinin und verwandten Verbindungen untersuchte. 1973 beobachteten Jürg Gutzwiller (geboren am 29. August 1937) und Uskoković bei ihrem Gemisch aus Chininon und Chinidinon eine ähnliche Änderung der optischen Drehung, die in ihrem Fall einen Endwert $[\alpha]_D^{25} = 72.6^\circ$ ergab (die Drehwerte wurden jeweils in Ethanol gemessen).^[119] Rabe wusste, dass eine Mutarotation stattgefunden hatte, er kannte die strukturellen Details nur nicht – und auch Woodward et al. waren über zwei Jahrzehnte später unsicher.^[120] Gutzwiller und Uskoković^[119] kannten die beiden Verbindungen hingegen genau und wiesen auf die leichte Epimerisierung der Cinchona-Ketone hin. Da Rabe für den Cyclisierungsschritt Natriumethoxid verwendete, können **4** und **5** als Primärprodukte betrachtet werden. Durch den Kristallisierungsprozess wurde dann das weniger lösliche **5** erhalten.

Im dritten Schritt der Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin reduzierten Rabe und Kindler „Chininon“ mit Aluminiumpulver in Gegenwart von Natriumethoxid in Ethanol. Ob sie bei diesem Reduktionsschritt von reinem **5** oder einem Gemisch aus **4** und **5** ausgingen, ist unerheblich, weil die Reduktion zu Chinin in Gegenwart von Natriumethoxid durchgeführt wurde,^[119] das für die gegenseitige Umwandlung von Chininon und Chinidinon sorgte. 1918 isolierten Rabe und Kindler eine beträchtliche Menge Chinin (2 g), das als „analysenrein“ bezeichnet wurde.^[7] Die physikalischen Eigenschaften des Produkts sprechen sehr stark dafür, dass sie tatsächlich Chinin synthetisiert hatten. Die Elementaranalyse ergab die korrekte empirische Formel für Chinin. Über weitere Eigenschaften des isolierten Produkts schrieben sie:

„Es schmolz wie verlangt bei 177° und besaß in absolut-alkoholischer Lösung das optische Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{14} = -158.7^\circ$ ($c = 2.1432$ bei 20°), während Rabe für das natürliche Alkaloid $[\alpha]_D^{15} = -158.2^\circ$ ($c = 2.136$ bei 15°) gefunden hat.“^[7]

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, ist nur Chinin linksdrehend; seine Diastereomere Chinidin, Epichinin und Epichinidin sind leicht oder deutlich rechtsdrehend. Eine Verunreinigung von Chinin mit fünf Prozent des am wenigsten rechtsdrehenden Isomeren hätte zu $[\alpha]_D^{14} \approx -148^\circ$ geführt und wäre leicht messbar gewesen. Außerdem verglichen Rabe und Kindler eine synthetische Probe, die sie für Chinin hielten, mit natürlichem Chinin, das Rabe zu dieser Zeit schon seit über zehn Jahren untersucht hatte.

Tabelle 1: Physikalische Eigenschaften von Chinin und drei seiner Diastereomere (siehe Schema 2).

	spezifische Drehung ^[a,b] $[\alpha]_D$ [°] (Ethanol)	spezifische Drehung ^[c] $[\alpha]_D^{25}$ [°] (Ethanol)	Schmp. ^[a] [°C]	Schmp. ^[c] [°C]
Chinin (1)	-158.2 (-158.7 ^[d])	-	177°	-
9-epi-Chinin (7)	+43.3	+43.8	„ölig“	amorph
Chinidin (6)	+243.5	+263.6	168	170–171.5
9-epi-Chinidin (8)	+102.4	+108	113	111–112

[a] Werte von Rabe.^[9] [b] Werte aus dem Aufsatz von Turner und Woodward.^[83] [c] Werte von Gutzwiller und Uskoković.^[119] [d] Wert von Rabe.^[7]

Es trifft zwar zu, dass Rabe und Kindler es versäumten, die experimentellen Daten für die dreistufige Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin anzugeben, Rabe hat aber die experimentellen Methoden für analoge Reaktionen beschrieben (zu den Bromierungen und Cyclisierungen siehe Abschnitt 8.4.1, zur Reduktion siehe Abschnitt 8.4.2).

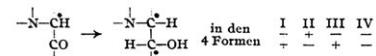
8.2. Rabes und Kindlers experimentelle Ergebnisse von 1939

Dieser und die beiden folgenden Abschnitte enthalten die überzeugendsten Belege dafür, dass Rabe und Kindler 1918 tatsächlich Chinin erhalten haben. 21 Jahre nach ihrer vorläufigen Mitteilung veröffentlichten Rabe und Kindler 1939 die Arbeit „Zu Synthesen in der Reihe der China-Alkaloide (Zur Kenntnis der China-Alkaloide, XXX. Mitteilung)“.^[7] In dieser kurzen Publikation mit experimentellen Details beschrieben Rabe und Kindler die Isolierung von weiterem Chinin aus den „verwahrten“, zwei Jahrzehnte alten Reaktionsrückständen der Reduktion von „Chininon“ mit Aluminiumpulver (Schema 2).^[7]

Einen Auszug aus diesem Beitrag zeigt Abbildung 15. Der Schwerpunkt der Veröffentlichung lag damals auf der Isolierung von Chinidin, Epichinin und Epichinidin, für den Zweck einer historischen Untersuchung ist jedoch die Gewinnung von Chinin im Jahr 1939 aus den Rückständen von 1918 ein überzeugender Beleg dafür, dass auch 21 Jahre zuvor Chinin vorgelegen hat. Interessanterweise wird die Isolierung von Chinin in der Zusammenfassung in *Chemical Abstracts* nicht erwähnt!^[122]

46. Paul Rabe und Karl Kindler: Zu Synthesen in der Reihe der China-Alkaloide (Zur Kenntnis der China-Alkaloide, XXX. Mitteil.*).
(Aus d. Chem. Staats-Institut d. Universität Hamburg.)
(Eingegangen am 10. Januar 1939)

Die partielle Synthese des Chinins^[1] und die Totalsynthese des noch wirksameren Hydrochinins^[2] — bekanntlich ist dieses Alkaloid der China-Rinde im Chinin des Handels stets (zu etwa 10%) vorhanden — bestehen beide in ihrer letzten Stufe in der Hydrierung eines Ketons zu einem sekundären Alkohol, nämlich des Chininons zum Chinin und des Hydro-chininons zum Hydro-chinin. Außer diesen Heilmitteln lässt die Theorie im Sinne des Schemas die Bildung von je 3 weiteren sekundären Alkoholen voraussehen^[3].



Wir hatten die damals übrig gebliebenen Rückstände von solchen Reduktionsversuchen verwahrt. Jetzt gelang aus ihnen auch die Isolierung des Epichinins wie des Epichinidins.

Beschreibung der Versuche.

Das hinterbliebene obige Basengemisch mit wenig Lösungsmittel wog 214 g. Seine Auflösung in verd. Salzsäure, die eben Jacknus-sauer reagierte, wurde wiederholt ausgeäthert. Die ausgeätherte Lösung wurde mit Natronlauge und Äther behandelt, wobei sich der kleinere Teil der in Freiheit gesetzten Basen in Äther löste, der größere sich als Schmiede absetzte. Die abgetrennte ätherische Lösung hinterließ nach dem Trocknen 57.3 g eines zähen Öls. Aus ihm wurde in der üblichen Weise noch vorhandenes Chinin als in Alkohol schwer lösliches neutrales Tartrat (3.3 g Salz) und darauf noch vorhandenes Chinidin als in Wasser schwer lösliches saures Tartrat (13.5 g Salz) entfernt. Aus der weinsauren Mutterlauge wurden die restlichen Basen freigesetzt und dann mittels wässriger Schwefelsäure in das neutrale Sulfat übergeführt. Aus der hinreichend konzentrierten wässrigen Lösung (71 g) kristallisierten allmählich 14.1 g eines Salzes aus, das wie erwartet mit dem von Rabe aufgefundenen Doppelsalz^[4] identisch war, nämlich mit dem neutralen Epichinin-Epichinidin-sulfat der Formel $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$, $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 + 6\text{H}_2\text{O}$. Diese Verbindung erkennt und identifiziert man außerordentlich leicht

^[4] Hierüber werden Rabe u. Helmut Höter an ander Stelle in einer Mitteilung „Zur Charakterisierung und Herstellung des Epichinins und Epichinidins“ eingehender berichten.

Abbildung 15. Auszüge aus Rabes und Kindlers Publikation von 1939,^[7] in der sie über die Isolierung von weiterem Chinin aus den „übrig gebliebenen Rückständen“ ihrer 1918 beschriebenen Umsetzung berichten.

Die Verwendung über 20 Jahre alter Reaktionsrückstände ist ein seltener, wenn nicht einzigartiger Vorgang in der organischen Synthese. Haben Rabe und Kindler 1939 möglicherweise Fehler bei ihren Experimenten gemacht? Das ist unwahrscheinlich, denn Rabe und seine Mitarbeiter hatten in der Zwischenzeit experimentell auf dem Gebiet der Cinchona-Alkaloide gearbeitet. In dieser Zeit beendeten sie die umstrittene Totalsynthese von Dihydrochinin (1931).^[123] Außerdem veröffentlichte Rabe experimentelle Einzelheiten über die Isolierung und Reinigung sowie physikalische Daten von Chinin, Chinidin, Epichinin und Epichinidin (Tabelle 1).^[9] Die Isolierungsmethoden und die physikalisch-chemischen Größen zur Charakterisierung dieser Verbindungen haben andere Jahrzehnte später verwendet. Es ist einfach unsinnig anzunehmen, Rabe und Kindler hätten 1939 fälschlich Chinin in einem Reaktionsgemisch identifiziert, in dem sie auch die drei Chininomere Chinidin, Epichinin und Epichinidin vorgefunden. Ebenso unsinnig wäre es, Rabe und Kindler Fehler bei ihren Experimenten vorzuwerfen.

Ich komme zu dem Schluss, dass Rabe und Kindler 1918 *d*-Chinotoxin in „Chininon“ und anschließend in Chinin überführt haben.

8.3. Gutzwillers und Uskokovićs experimentelle Ergebnisse von 1973^[104]

Weder in Forschungs- und Übersichtsarbeiten, noch in Büchern oder in den Woodward-Archiven der Harvard University ist irgendein Versuch beschrieben, die Rabe-Kindler-Umsetzungen von 1918^[7] exakt zu wiederholen. Dem Autor liegt eine handschriftliche Notiz an Vladimir Prelog vor, in der Gilbert Stork im Juli 1997 schrieb:

„Lieber Vlado, eine Frage: Wissen Sie, ob irgendjemand (Sie?) die von Rabe beschriebene Umsetzung von Chinotoxin zu Chinin wiederholt hat oder versucht hat, sie zu wiederholen? Doering sagt, er wisse es nicht, und Sie sind der Einzige, der es wissen könnte.“^[80]

Ein paar Tage später in Zürich sah ich, dass Prelog nach dem Lesen von Storks Notiz mit seinem charakteristischen rätselhaften Lächeln langsam den Kopf schüttelte: „Nein.“

1973 beschrieben Jürg Gutzwiller und Milan Uskoković^[119] (Abbildung 16) ganz ähnliche Umsetzungen wie die von Rabe und Kindler^[7] (vergleiche Schema 5 mit Schema 2). Gutzwiller und Uskoković sagten in ihrer Veröffentlichung nicht ausdrücklich, ob sie die von Rabe und Kindler beschriebenen Reagenzien geprüft haben;^[7] sie verwendeten NaOCl als Halogenierungsreagens anstelle von NaOBr, das Rabe und Kindler einsetzten, Phosphorsäure anstelle von Natriummethoxid für die Cyclisierung und DIBAL-H und NaBH₄ anstelle von Aluminiumpulver. Im April 2001 führte Rouhi mit

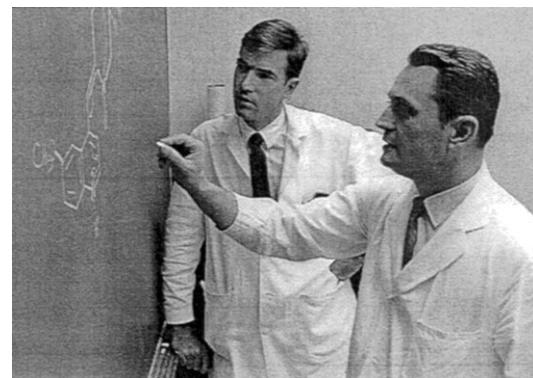
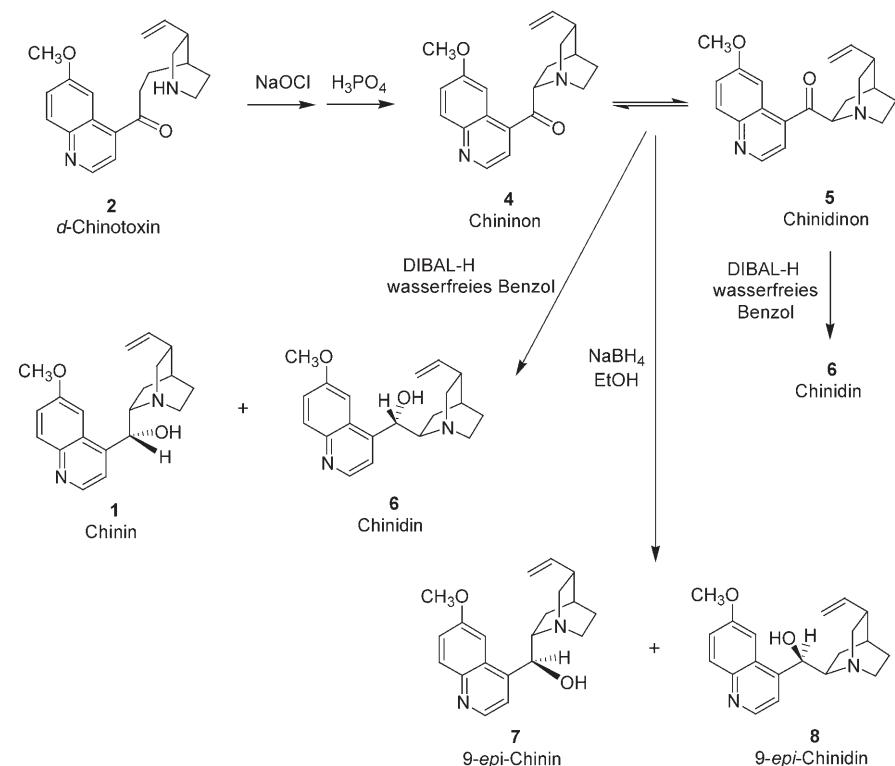


Abbildung 16. Jürg Gutzwiller und Milan Uskoković bei Hoffmann-La Roche, New Jersey, um 1970. Die Fotografie wurde freundlicherweise von Milan Uskoković zur Verfügung gestellt.



Schema 5. Die von Gutzwiller und Uskoković beschriebene, moderne Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin^[119] ist der Rabe-Kindler-Umsetzung^[7,77] (Schema 2) am ähnlichsten. Für beide Reduktionen, mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) und Natriumborhydrid, wird zunächst ein Gleichgewichtsgemisch aus Chinon und Chinidin hergestellt, das dann mit dem Reduktionsmittel umgesetzt wird. Außerdem ergab die DIBAL-H-Reduktion von Chinidin (bei der dieses nicht im Gleichgewicht mit Chinon vorliegt) ausschließlich Chinin (94% Ausbeute).

Uskoković ein Interview. Sie zitiert ihn in einem Artikel in *Chemical & Engineering News*:

„Bei einem neuen Projekt überprüfen wir die in der Literatur beschriebenen Synthesen, um die Richtigkeit der veröffentlichten Methoden festzustellen,“ sagt Milan Uskoković, Leiter des Teams [bei Hoffmann-La Roche]. Er sagt, Rabs Vorschrift war für ihre Zwecke erst geeignet, nachdem sie wesentliche Änderungen vorgenommen hatten. Schließlich hat das Team mehrere, von der Rabe-Sequenz

unabhängige Chininsynthesen entwickelt. ... Das Team bei Hoffmann-La Roche hatte verschiedene Ziele. „Wir wollten Chinin und Chinidin herstellen, weil für uns beide von Nutzen waren,“ sagt Uskoković.^[124]

Ich habe sowohl Uskoković als auch Rouhi kontaktiert. Rouhi bat ich um Informationen, die nicht in ihrem Artikel enthalten sind, aber im Zusammenhang mit der Rabe-Kindler-Arbeit von 1918 stehen. Am 23. Februar 2005 teilte sie mir mit,^[125] dass Uskoković in ihrem Interview am 1. April 2001 gesagt hatte:

„In der letzten Stufe von Rabes Syntheseweg muss man ein Keton, Chininon und Chinidinon, zum Alkohol reduzieren... . Wir versuchten, dies zu wiederholen, aber es gelang uns nicht, Chinin in einer zufriedenstellenden Ausbeute zu erhalten. Wir erhielten ein Gemisch, in dem Chinin enthalten war; allerdings war der Anteil nicht so beträchtlich, dass man aus meiner Sicht von einer nützlichen Ausbeute sprechen könnte.“^[126]

Das Ziel der Roche-Forscher war damals eine „ökonomische Synthese dieser Alkaloide“^[127] und nicht nur eine wissenschaftlich erfolgreiche Synthese. Dass Gutzwiller und Uskoković tatsächlich Chinin erhalten hatten, wurde in Rouhis Artikel in *Chemical & Engineering News*^[3] auf Verlangen von Uskoković nicht erwähnt, daher wurde auf diese Enthüllung auch in dem Editorial „Setting the Record Straight“^[1] nicht hingewiesen.^[128]

Am 27. Februar 2006 stimmte Uskoković zu, dieses Zitat hier zu verwenden:

„Das ist ungefähr das, was wir herausfanden, als wir die Rabe-Bedingungen im letzten Schritt der Chininsynthese wiederholten ...“^[129]

Leider konnte Uskoković die Laborjournale bei Hoffmann-La Roche aus dieser Zeit nicht ausfindig machen, als ich ihn darum bat.^[130] Uskoković et al. haben aber in mindestens zwei anderen Veröffentlichungen^[131,132] ihre Überzeugung wiederholt, dass die Woodward-Doering-/Rabe-Kindler-Totalsynthese von Chinin (und Chinidin) erreicht wurde. Beispielsweise sagten Uskoković, Gutzwiller et al. 1978, fünf Jahre nach der Veröffentlichung ihrer alternativen Halogenierungs-/Cyclisierungs- und Reduktionsschritte:^[119]

„Die Struktur und Synthese der medizinisch wichtigen Alkaloide Chinin und Chinidin gehörte lange Zeit zu den am intensivsten untersuchten Gebieten der klassischen Chemie.^[83] Die ursprünglichen, sehr eleganten Synthesen dieser Alkaloide^[5–7,120] [durch Rabe und Kindler und durch Woodward und Doering] ...“^[131]

8.4. Bestätigung der Rabe-Kindler-Berichte durch weitere Literaturstellen. Experimentelle Bedingungen für analoge Umsetzungen

Rabe und Kindler lieferten zwar keine experimentellen Details der dreistufigen Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin (Gleichung B in Schema 6),^[7] aber Rabe hat die experimentellen Bedingungen für drei analoge Reaktionen angegeben: 1911 für die Halogenierung und Cyclisierung (Gleichung A in Schema 6) und 1932 für die Reduktion mit Aluminiumpulver (Gleichung C in Schema 6). Rabe sagte

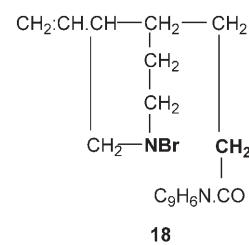
eindeutig, dass es sich um die gleichen Reaktionen handelt, indem er auf die Umsetzungen in der Chininreihe verweist und sie mit denen der Cinchotoxin- und der Dihydrocinchonidinreihe vergleicht.^[7,9,10] Die Details dieser analogen Reaktionen werden in den beiden folgenden Abschnitten diskutiert. Man kann einwenden, dass die experimentellen Bedingungen für diese Reaktionen in der Chininreihe nicht anwendbar sind, weil sich Chinin durch die Methoxy- und die Vinylgruppe von seinen Analoga unterscheidet. Tatsächlich ist die Methoxygruppe am Chinolin mit der Ketofunktion von *d*-Chinotoxin, Chininon und Chinidinon konjugiert, und daher ist das Carbonylkohlenstoffatom in diesen drei Verbindungen etwas weniger elektrophil. Auch die Doppelbindung in der Chininreihe könnte zu unerwünschten Nebenreaktionen führen.

8.4.1. Die Halogenierung/Cyclisierung

Im Jahr 1918 schrieben Rabe und Kindler über die dreistufige Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin (Schema 2 und Abbildung 3):

„Das Chinicin geht bei der Einwirkung von unterbromigsaurem Natrium in das *N*-Bromchinicin über; ihm wird mittels Alkalischer Bromwasserstoff unter Bildung des Chininons entzogen ... Was die genauere Formulierung der benutzten Reaktionen angeht, so verweisen wir auf die XV. Mitteilung: Über die partielle Synthese des Cinchonins, B. **44**, 2088 [1911].“^[7]

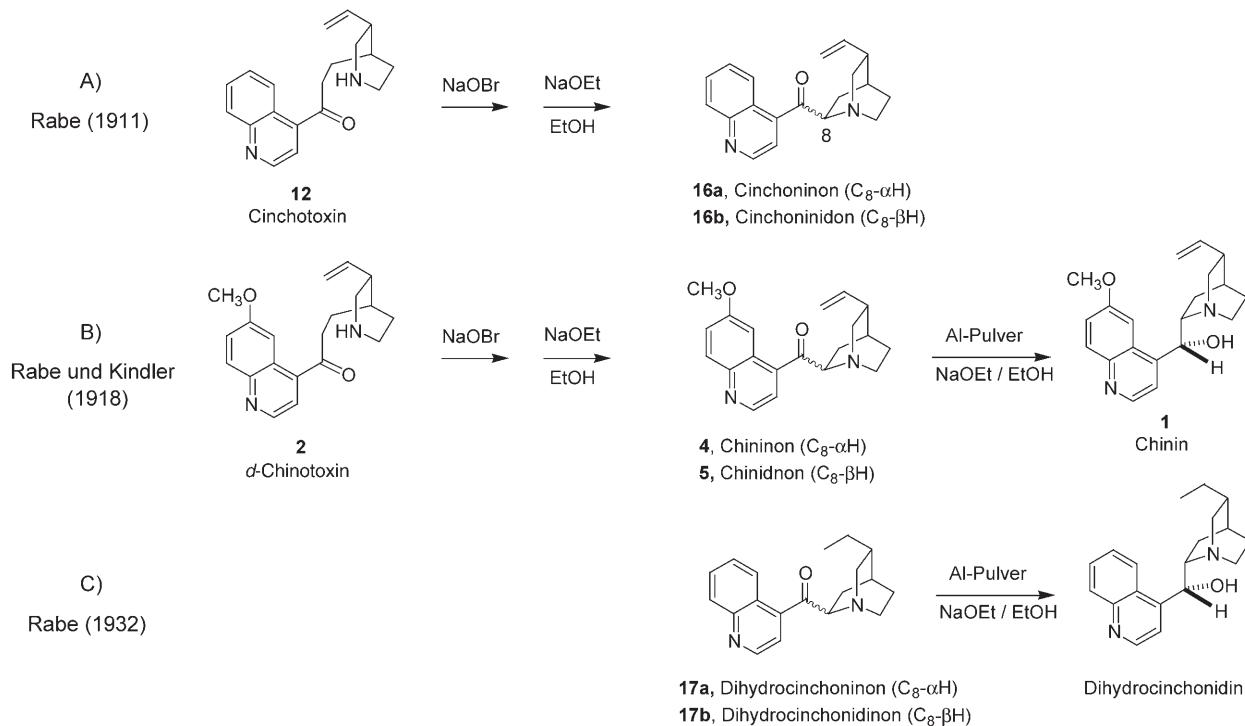
Den experimentellen Teil der oben zitierten Arbeit von 1911 zeigt Abbildung 17. Die Bildung des *N*-Bromderivats **18** als Zwischenstufe wird diskutiert und seine korrekte Elementaranalyse ist angegeben.^[10]



18

Der Text der Arbeit von 1911 nennt als Bromierungsmittel hypobromige Säure, im experimentellen Teil ist hingegen Natriumhypobromit als das eigentliche Reagens angegeben.^[10] Woodward und Doering sagen in ihrer ausführlichen Arbeit, dass die Bromierung durch Natriumhypobromit erfolgt,^[6] während Turner und Woodward in ihrer Übersicht auf hypobromige Säure als Bromierungsreagens verweisen.^[83] Interessanterweise bezeichnet die Kurzfassung der Arbeit von 1911 in *Chemical Abstracts* das Ausgangsmaterial fälschlicherweise als „Chinotoxin“ und das bromierte Produkt als „*N*-Bromquinotoxin“.^[133,134]

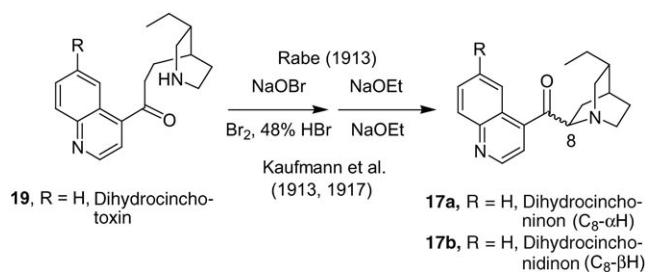
Ähnliche Halogenierungen/Cyclisierungen haben Rabe et al. und andere Arbeitsgruppen an weiteren Cinchona-Alkaloiden durchgeführt. So überführte Rabe 1913 Dihydrocinchotoxin (**19**) durch Reaktion mit NaOBr und nachfolgende Cyclodehydrobromierung mit Natriummethoxid in Di-



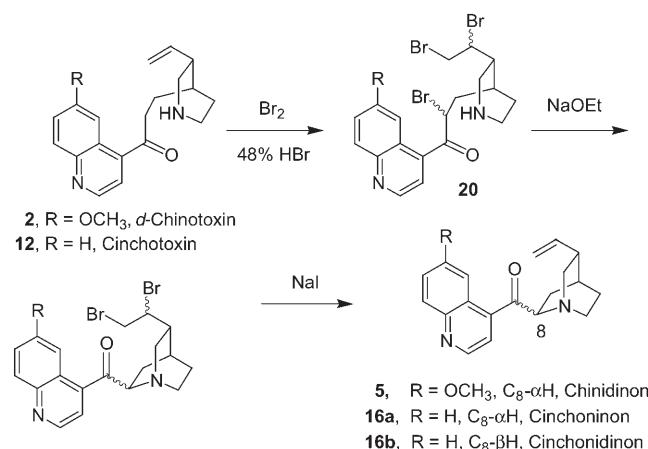
Schema 6. 1918 veröffentlichten Rabe und Kindler die dreistufige Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin (Gleichung B) ohne Angabe experimenteller Einzelheiten.^[7] In zwei anderen Arbeiten legte Rabe die experimentellen Bedingungen für analoge Reaktionen von Cinchona-Alkaloiden vor. In ihrer Arbeit von 1918 verwiesen Rabe und Kindler auf die Methode zur Bromierung und Cyclisierung von Cinchotoxin **12** zu Cinchoninon **16a** (und wahrscheinlich seinem besser löslichen C8-Isomer **16b**) in Rabes Publikation von 1911 (Gleichung A).^[10] Diese Bromierungs- und Cyclisierungsschritte entsprechen der zweistufigen Umsetzung von *d*-Chinotoxin zu „Chininon“ (die beiden ersten Stufen in Gleichung B; vgl. Abbildung 17 zum experimentellen Teil der Veröffentlichung von 1911). In seiner Arbeit von 1932 verwies Rabe auf das Fehlen experimenteller Angaben zur Reduktion von „Chininon“ zu *d*-Chinotoxin mit Aluminiumpulver (Gleichung C)^[9] und gab dort experimentelle Bedingungen an (siehe Abbildung 18). 1939 berichteten Rabe und Kindler, dass diese Reduktion des Chinon-Chinidnon-Gemisches mit Aluminiumpulver zu Chinin und seinen drei C8- und C9-Stereoisomeren führt (Chinidin, Epichinin und Epichinidin; in Gleichung B nicht gezeigt; siehe Schema 2 und Abbildung 15).^[7]

hydrocinchonidinon (**17a**; Schema 7).^[135] 1913 und 1917 erhielten Kaufmann et al. **17a** durch Umsetzung von **19** mit Br₂/48% HBr und nachfolgende Cyclisierung des intermediären α -Bromketons mit Natriummethoxid (ebenfalls in Schema 7 gezeigt).^[136,137] Wie bei Chinidinon und Chininon (siehe Abschnitt 8.1) änderte sich auch hier der Drehwert von „**17a**“ mit der Zeit, und nach drei Tagen betrug $[\alpha]_D^{21} = 75.8^\circ$ (Ethanol); die Isolierung von nur einem Cinchona-Keton beruht auf der selektiven Kristallisation und nicht auf der

selektiven Bildung. Ludwiczakówna^[138,139] setzte die Toxin-derivate **20**, in denen die Vinylgruppe maskiert ist, analog zu den Reaktionen im vorherigen Abschnitt um (Schema 8).



Schema 7. Weitere Cyclisierungen der Toxine.^[135–137] Kaufmann et al. beschrieben die Bromierung/Cyclisierung von Dihydrocinchotoxin und Dihydrochinotoxin (R = MeO).



Schema 8. Cyclisierungen von Cinchotoxin und *d*-Chinotoxin durch Ludwiczakówna et al.^[138,139] Vergleichen Sie diese Halogenierung/Cyclisierung mit denen in Schema 2 und Schema 7. Entsprechend Schema 4 werden Gleichgewichtsgemische der Ketone erhalten.

Experimentelles.

N-Brom-cinchotoxin (Fornel II).

Eine Auflösung von 58 g Cinchotoxin (1 Mol.) in 200 ccm *n*-Salzsäure (enthaltend 1 Mol. Salzsäure) wird mit 500 ccm Äther überschichtet. Hierzu läßt man bei Zimmertemperatur unter lebhaftem Turbinieren eine kalte Lösung von unterbromigsaurem Natrium, bereitet aus 32 g Brom (1 Mol.) und 400 g 6-prozentiger Natronlauge (3 Mol. Natronlauge), im dünnen Strahl einlaufen. Nach insgesamt 10 Minuten wird die ätherische Lösung rasch abgehoben und mit wasserfreiem Natriumsulfat versetzt. Allmählich scheidet sich ein Salz ab. Nach 24-stündigem Stehen wird abfiltriert.

Bei einem solchen Versuche wurde aus dem Rückstande das organische Salz durch Auskochen mit Alkohol isoliert. Es enthielt 24 g unverändertes Cinchotoxin. Aus der abfiltrierten ätherischen Lösung kristallisierten nach dem Einengen 23 g des Bromkörpers in analysenreinem Zustande aus. Es betrug daher die Ausbeute ca. 54 %.

0.1925 g Sbst.: 13.2 ccm N (22°, 746 mm). — 0.1740 g Sbst.: 0.0869 g AgBr.

C₁₉H₂₁ON₂Br. Ber. N 7.51, Br 21.44.
Gef. » 7.78, » 21.25.

Das *N*-Brom-cinchotoxin ist unlöslich in Wasser, ziemlich schwer löslich in Äther und in kaltem Alkohol, sehr leicht löslich in heißem Alkohol. Aus Äther oder aus Alkohol erscheint es in farblosen, langgestreckten Prismen vom Schmp. 153°. Das Verhalten gegenüber Lackmus und gegenüber Methyljodid ist schon in der Einleitung erwähnt.

Überführung des *N*-Brom-cinchotoxins in Cinchoninon.

Die unten mitgeteilten Versuchsbedingungen gaben die beste Ausbeute. Warum unter anderen Verhältnissen die Ausbeute zurückging und die Aufarbeitung so erschwert wurde, soll noch näher geprüft werden.

Eine kochende Lösung von 10 g Bromkörper und 250 ccm Alkohol wurden nach der Entfernung der Wärmequelle mit 30 ccm kalter Natriumäthylatlösung, enthaltend 1.5 g Natrium, versetzt, wobei anfangs eine gelbliche, später eine rotbraune Färbung auftrat. Nach dem freiwiligen Erkalten wurde verdünnte Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion auf Lackmus hinzugefügt, durch Wasserdampf der Alkohol abgeblasen und mit Äther ausgeschüttelt. Die so behandelte wäßrige Lösung gab nach dem Versetzen mit Alkali an Äther das gebildete Cinchoninon als ein erstarrendes Öl ab. Die Rohausbeute betrug 3.5 g oder 46 % der Theorie. Das Keton wurde aus möglichst wenig heißem absolutem Alkohol umkristallisiert. Es schmolz — ebenso wie eine Mischprobe — bei 126—127° und besaß alle die früher angegebenen Eigenschaften¹⁾.

0.1695 g Sbst.: 0.4802 g CO₂, 0.1040 g H₂O.

C₁₉H₂₀ON₂. Ber. C 78.08, H 6.85.
Gef. » 78.25, » 6.87.

Abbildung 17. Auszug aus dem Experimentalteil der Rabe-Veröffentlichung von 1911,^[10] der die in Schema 6A gezeigten Bromierungs- und Cyclisierungsreaktionen mit NaOBr beschreibt.

Die vielleicht wichtigsten Beiträge zu Chemie und Synthese von Cinchona-Alkaloiden lieferten Uskoković et al. bei Hoffmann-La Roche in New Jersey in den 1970er Jahren.^[104,105] Die einzige direkte Analogie zur Bromierungs-/Cyclisierungssequenz von Rabe und Kindler außerhalb von Rabes Arbeitskreis findet sich bei Gutzwiller und Uskoković.^[104] Sie schrieben 1973:

„Nach umfangreichen Untersuchungen mit verschiedenen Halogenierungsmitteln stellten wir fest, dass *N*-Chlorchinotoxin leicht durch Umsetzung [von Chinotoxin] mit Natriumhypochlorit hergestellt werden kann. Das *N*-Chloramin wurde durch Behandeln mit einer starken, nicht nucleophilen Mineralsäure [Phosphorsäure] und anschließende Aufarbeitung unter basischen Bedingungen cyclisiert.“^[109] (Siehe Schema 5.)

8.4.2. Der Reduktionsschritt. Analogien in der Literatur

Der dritte und letzte Schritt der Rabe-Kindler-Partialsynthese von Chinin aus dem Jahr 1918 ist die Reduktion von „Chininon“^[7] mit Aluminiumpulver und Natriumethylat in Ethanol. Wie Abbildung 3 zeigt, wurden die experimentellen Bedingungen damals nicht angegeben, aber in der Veröffentlichung von 1918 heißt es:

„In der Auffindung dieses eigenartigen Reduktionsgemisches besteht der wesentliche Fortschritt bei den Synthesen in der Reihe der Cinaalkaloide.“^[7]

In einer längeren, 1932 veröffentlichten Arbeit mit experimentellen Ergebnissen aus fast drei Jahrzehnten und von drei Universitäten lieferte Rabe experimentelle Einzelheiten, die er und seine Mitarbeiter in früheren Veröffentlichungen nicht angegeben hatten. Bezüglich der Reduktion mit Aluminiumpulver aus dem Jahr 1918 sagte Rabe 1932:

„Diese von P. Rabe und K. Kindler eingeführte Methode^[7] ist noch nicht eingehend beschrieben worden. Sie wird daher am Beispiel des Hydro-cinchoninons erläutert.“^[9]

Abbildung 18 zeigt die Beschreibung der experimentellen Details für diese Reduktion mit Aluminiumpulver, die Ausbeuten sind nicht angegeben. Darüber hinaus hatte Rabe die

Die nicht-katalytische Hydrierung gelingt mit Hilfe von Aluminiumpulver und Natriumäthylat in alkoholischer Lösung. Diese von P. Rabe und K. Kindler^[2] eingeführte Methode ist noch nicht eingehend beschrieben worden. Sie wird daher am Beispiel des Hydro-cinchoninons erläutert.^[3]

100 g Keton wurden in 1 Liter 99,5-proc. Alkohol gelöst und mit einer Auflösung von 84 g Natrium in 1280 ccm abs. Alkohol versetzt. Unter Turbinieren wurden 84 g Aluminiumpulver hinzugefügt. Die zuerst lebhafte Reaktion wurde durch zweistündiges Erwärmen bis zum schwachen Sieden unter Zusatz von etwa 400 ccm absolutem Alkohol zu Ende geführt. Dann wurde heiß filtriert, die Lösung mit verdünnter Salzsäure kongosauer gemacht und der Alkohol abdestilliert. Die entstandenen Reduktionsprodukte wurden mit 30-proc. Natronlauge in Freiheit gesetzt und mit Äther ausgeschüttelt.

¹⁾ Siehe Fußnote 3, S. 242.

²⁾ B. 51, 466 (1918).

³⁾ Nach Versuchen von Elisabeth Müller, Diss. Hamburg 1920. Siehe auch Vereinigte Chininfabriken Zimmer & Co., Frankfurt a. M., D. R. P. Nr. 330813.

Abbildung 18. Auszüge aus Rabes Arbeit von 1932,^[9] in der die experimentellen Einzelheiten der in Schema 6C gezeigten Reduktion mit Aluminiumpulver angegeben werden.

Gelegenheit, die experimentellen Ergebnisse für „Chininon“ (und letztlich für Chinin) anstatt für Hydrocinchoninon vorzulegen. Man kann nur Vermutungen darüber anstellen, warum Rabe die Ergebnisse in der Chininreihe und die Ausbeuten beim Hydrocinchoninonsystem nicht beschrieben hat.

1908 reduzierte Rabe „Cinchoninon“ — wahrscheinlich das weniger lösliche Cinchonidinon (**16a**) oder ein Gleichgewichtsgemisch der beiden Ketone **16a** und **16b** — auch mit Natrium/Ethanol sowie Eisen/Essigsäure.^[140] Die Ausbeuten an Cinchonin (**11**) waren niedrig, doch es „wurde ohne jeden

Zweifel anhand vieler seiner Reaktionen und des Schmelzpunkts charakterisiert.“^[140]

Die erste und umfassendste moderne Untersuchung zur Reduktion des Chininon-Chinidinon-Systems legten Gutzwiller und Uskoković 1973 vor (Schema 5).^[119] Ein Gemisch aus Chininon und Chinidinon wurde mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) zu einem Gemisch aus Chinin und Chinidin reduziert. Bei der Reduktion von frisch hergestelltem, reinem Chinidinon mit DIBAL-H wurde Chinin in einer Ausbeute von 94% isoliert. Dagegen lieferte die Reduktion des Gemischs aus Chininon und Chinidinon mit Natriumborhydrid in hoher Ausbeute ein Gemisch aus Epichinin und Epichinidin.

8.5. Zur Wiederholung der Rabe-Kindler-Synthese von Chinin aus *d*-Chinotoxin

Warum wurde noch keine systematische Untersuchung über eine Wiederholung der Rabe-Kindler-Umsetzungen beschrieben?^[7,77] Heute würde Rabes Aluminiumpulver nur noch in einer Art von Projekt als Reagens Verwendung finden: in der historischen Forschung, die versucht, die Rabe-Kindler-Umsetzungen von 1918 zu reproduzieren.^[7]

Die größten Analogien zu den von Rabe und Kindler beschriebenen Umsetzungen zeigen die von Uskoković veröffentlichten Reaktionen^[119] (vergleiche Schema 2 und Schema 5^[7]). Er erinnerte sich,^[126] Chinin durch Reduktion eines Chinidinon-Chininon-Gemischs mit Aluminiumpulver erhalten zu haben (siehe Abschnitt 8.3). Nachforschungen des Autors beim Organisch-chemischen Institut der Universität Hamburg ergaben, dass keine Laborjournale von Rabe und Kindler vorhanden sind; auf entsprechende Anfragen in Jena und Prag, wo Rabe ebenfalls über Cinchona-Alkaloide forschte, wurde verzichtet.

Welchen Wert hätte ein Versuch, im 21. Jahrhundert die Arbeit von Rabe und Kindler aus dem Jahr 1918 zu wiederholen?^[7] Stork sagt dazu:

„Das wäre eine Situation, in der man nicht gewinnen kann: Die Umwandlung ist nicht einfach, auch wenn sie durchführbar ist. Es gibt praktisch keine Einzelheiten. Wenn jemand beim Versuch scheitert, gibt es unter anderem zwei Möglichkeiten: Entweder wurde nicht exakt Rabes Weg gefolgt, oder der Prüfende ist ein lausiger Chemiker.“^[141]

Doering bestätigte 2005, dass er nie versucht hat, Rabes und Kindlers Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin zu wiederholen.

„Beide, [Woodward] und Prelog, hatten ein besonderes Interesse an der Synthese von Chinin und glaubten zweifellos an die Zuverlässigkeit der von Rabe veröffentlichten Arbeit ...“

„Es ist fast nie möglich, veröffentlichte Einzelheiten zu reproduzieren. Sie verlangen ein nicht definierbares Maß an Erfahrung und lassen sich nicht niederschreiben für jemanden, der zum ersten Mal kocht und die elementaren Techniken nicht beherrscht! Die Prämisse, dass beste detaillierte Beschreibungen ausreichen, um die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten, widerspricht aller Erfahrung. Versuchen Sie einmal, zwei Spielanweisungen für eine Klavierkomposition zu schreiben – eine für den Vortrag nach Ogdon, eine zweite für den Vortrag nach Horowitz!“^[70]

Doering hält an seiner Überzeugung fest:

„Wir alle wissen, dass über Jahrzehnte viele organisch-chemische Veröffentlichungen in Zeitschriften wie *Tetrahedron Letters*, *JOC* und *JACS* in Form von vorläufigen Mitteilungen erschienen, wonach eine Reihe von Verbindungen etwa eine neue Reaktion $X(i) \rightarrow Y(i)$ eingehen soll; dabei entspricht i einer großen Zahl von Beispielen, die experimentellen Bedingungen sind aber nur für ein einziges Beispiel angegeben. Das war gängige Praxis. Heute verlangen die meisten (alle?) wichtigen Fachzeitschriften vollständige experimentelle Daten als Hintergrundinformationen.“^[70]

Ich fragte Stork, ob er je versucht habe, Rabes Verfahren zu wiederholen. Er antwortete:

„Nein. Nebenbei gesagt, wäre auch das Kosten-Nutzen-Verhältnis nicht sehr günstig: Die meisten benötigten Details sind in Rabes nur eine Seite umfassender Arbeit von 1918 nicht enthalten. Man könnte nur vermuten, was er tat – und hätte dann Erfolg oder nicht. Alles, was man im ersten Fall erreichen würde, wäre eine Unterstützung des Standpunkts, die als Woodward-Synthese bekannt gewordene Umsetzung Rabe-Woodward-Synthese zu nennen, da gut die Hälfte der Synthese Rabe zuzuschreiben wäre. Oder, man würde scheitern ... dann wäre ein berechtigter Schluss, dass derjenige, der den Wiederholungsversuch unternommen hat, ein weniger guter Chemiker ist als Rabe oder Kindler.“^[142]

Würde sich der Versuch lohnen, die Rabe-Kindler-Umwandlung zu wiederholen? Dazu erklärt Stork:

„Wenn man eine Totalsynthese auf der Grundlage früher eingeführten Umsetzungen beansprucht, sollte man sich wenigstens vergewissern, dass die Umsetzungen so verlaufen, wie man glaubt. Aus welchem Grund auch immer – Woodward und Doering haben nie versucht, Rabes Syntheseschritte zu wiederholen.“^[124]

In der Tat ist die genaue Übereinstimmung der Reagenzien fraglich, wie Scott Snyder zusammenfasst:

„.... wäre eine vor dem Ersten Weltkrieg in Deutschland hergestellte Probe des ‚Pulvers‘ die gleiche wie eine, die während oder nach dem Zweiten Weltkrieg in den Vereinigten Staaten produziert wurde? ... wenn Rabe an einem bestimmten Tag vielleicht tatsächlich Erfolg hatte, hätte er 15 Jahre später mit einer anderen Flasche möglicherweise ein anderes Ergebnis erhalten? Es gibt zahlreiche Beispiele für verunreinigte Reagenzien, unterschiedliche Qualitäten bei verschiedenen Proben und ähnliche Faktoren, die sich auf die Resultate von Reaktionen auswirken ...“^[143]

Selbst wenn Woodward und Doering (oder jemand anderes) die Umwandlung von *d*-Chinotoxin in „Chinin“ und anschließend von „Chinin“ in Chinin mit den von Rabe und Kindler beschriebenen Reagentien gelungen wäre, wüssten wir immer noch nicht mit Sicherheit, ob dies genau die Bedingungen wären, die Rabe und Kindler angewendet haben.

9. Die Menschen hinter der Wissenschaft

9.1. Die Persönlichkeiten und Lebensumstände von Woodward, Doering und Stork

Im Alter von 20 Jahren erhielt Woodward den B.Sc. und den Ph.D. vom Massachusetts Institute of Technology (MIT). 1937 wurde er Postdoktorand in Harvard, wo er später Mit-

glied der Society of Fellows war. Woodward veröffentlichte 1941 und 1942 vier bahnbrechende Arbeiten über die Korrelation von Maxima in UV-Spektren mit der Molekülstruktur, d.h. die relative Orientierung und Position von 1,3-Dien- und α, β -ungesättigten Ketogruppen in Steroiden, die Zahl und Art von Substituenten und die relative Orientierung der Bindungen.^[144-147] Diese schon bald als „Woodward-Regeln“ bekannten Zusammenhänge wurden in das Buch *Steroids* von Fieser und Fieser aufgenommen.^[148]

Die Ereignisse brachten Woodward, Doering und Stork Anfang der 1940er Jahre und, wie sich herausstellte, auch zu Beginn der 2000er Jahre schicksalhaft zusammen. In ihrer Jugend waren Woodward und Stork unabhängig voneinander an Chinin interessiert. Dies verdeutlicht ein Schreiben vom 30. November 1948, in dem der damalige Hochschulabsolvent und später berühmte Organiker Yoshiro Kobayashi Woodward nach seiner Chininsynthese fragt:

„Durch welchen Beweggrund oder welche Idee wurden Sie veranlasst, Untersuchungen auf diesem speziellen Gebiet zu beginnen?“^[149]

Woodward antwortete am 16. Februar 1949:

„Die Synthese von Chinin war ein Projekt, von dem ich schon geträumt hatte, als ich mich als Kind zum ersten Mal für Chemie interessierte. Tatsächlich lernte ich bei der Ausarbeitung der Synthese des Alkaloids auf dem Papier vieles von meiner organischen Chemie. Sie werden sich unschwer vorstellen können, dass meine ersten Ansätze sehr unrealistisch waren; dennoch diente jeder nachfolgende Plan seinem Zweck, indem er mein Wissen auf dem Gebiet, dem ich mich widmete (und widme), schärfe. Viel später, als sich die Gelegenheit bot, eine Chininsynthese zu versuchen, ergriff ich sie mit den Ihnen bekannten Resultaten.“^[150]

Storks Interesse an der Synthese von Chinin lässt sich bis in seine Studienzeit 1940–1941 zurückverfolgen (Abbildung 19). Seine erste Veröffentlichung zu Chinin erschien



Abbildung 19. Gilbert Stork als Student an der University of Wisconsin, um 1944. Mit freundlicher Genehmigung von Gilbert Stork.

1946: Zusammen mit seinem Doktorvater Samuel M. McElvain berichtete er über die Synthese von (\pm) -*cis*-3-Ethyl-4-piperidinessigsäure (Merochinen, 13).^[151] Stork erzählt:

„Für Chinin interessierte ich mich seit 1940–41: Als Student an der University of Florida sah ich in *Chemical Abstracts* die Zusammenfassung einer Arbeit von Rabe über die Struktur von Chinin. Diese enthielt die für Chinin abgeleitete ‚Struktur‘ (im Wesentlichen ohne Stereochemie), die mich faszinierte. Ich überzeugte die chemische Abteilung in Florida, mir ein Labor zu überlassen, und arbeitete dort

(riskanterweise alleine), bis ich es 1942 für die höheren Semester verließ. Ich setzte mein Chininprojekt mit McElvains Einverständnis fort, bis ich durch Zeitungen und Zeitschriften von Woodwards und Doerings Erfolg hörte. Ein Anruf bei Woodward überzeugte mich (ich war damals erst 22 und leicht zu überzeugen), dass er Homo-merochinen hergestellt hatte; es ist eng verwandt mit dem Merochinen, das ich zu synthetisieren versuchte. Ich beendete daraufhin meine eigene Arbeit, beanspruchte aber den von mir begründeten Syntheseweg für Dihydromerochinen als ersten stereospezifischen Aufbau einer Naturstoffvorstufe. (Eigentlich sollte es stereorational heißen, um eine erfolgreiche geplante stereokontrollierte Synthese von einem glücklichen Zufall zu unterscheiden).“^[80]

Die Ähnlichkeiten in Woodwards und Storks Werdegang sind bemerkenswert. Beide begannen in früher Jugend mit ihrer Arbeit über die Totalsynthese von Chinin. Woodward war von 1941 bis 1944 Dozent am Chemistry Department in Harvard^[19] und veröffentlichte die „Totalsynthese von Chinin“^[5] 1944 im Alter von 27 Jahren. Stork publizierte seine erste Arbeit über Chinin^[151] 1946 mit 24 Jahren als Student und die „erste stereoselektive Synthese von Chinin“^[2] 55 Jahre später, 2001, im Alter von 79 Jahren. Beide hatten die organische Synthese und die Totalsynthese als Fachgebiete. Stork begann seine akademische Laufbahn in Harvard (1944–1953) als Dozent und Assistentprofessor neben Woodward (Associate Professor 1946–1950). 1953 wechselte Stork an die Columbia University, wo er seine Forschungen heute noch fortsetzt.

Woodward rüttelte in den 1940er Jahren mit seinem neuen Stil an den Grundfesten der konservativen Elite der organischen Chemie: mit einer zukunftsweisenden Auffassung von physikalischen Eigenschaften, die chemische Reaktionen steuern, mit einer Art und Weise, organische Verbindungen zu konstruieren, die die organische Synthesechemie grundlegend verändern sollte, mit einem Stil in Schrift und Sprache, der eher zur Prosa als zur chemischen Literatur passte, extravagant in der Präsentation – eine Mischung aus musikalischem Maestro, Filmstar und Nobelpreisträger – und mit seinen mehrstündigen Seminaren, die erst endeten, wenn eine Flasche Alkohol bis auf den letzten Tropfen geleert und gleichzeitig der letzte freie Platz an der Tafel mit Farbkreide ausgefüllt war. Manche behaupten, er musste nie etwas auswischen! Frank Westheimer, fast 30 Jahre Woodwards Kollege in Harvard, erinnert sich:

„Woodards Vorlesungen sind berühmt, oder vielleicht wäre *berüchtigt* ein passenderes Adjektiv ... Er stellte seine Synthese vor, indem er in der oberen linken Ecke einer großen Wandtafel begann und in der unteren rechten Ecke endete – mit einem druckreichen Schriftbild. Jeden Quadratzentimeter der Tafel bedeckten sauber gezeichnete Formeln ... Seine Vorträge dauerten oft drei Stunden, manchmal auch länger ... Woodward konnte – ohne merkliche Wirkung – einen ganzen Krug Daiquiri trinken, während er vortrug ... Bobs Mammutvorlesungen waren aber kein Zeichen von Arroganz – oder jedenfalls nicht hauptsächlich. Sie wurden von Bobs Bedürfnis nach Perfektion angetrieben. Wenn die angemessene Erklärung eines Themas drei Stunden erforderte, dann würde er sich diese drei Stunden Zeit nehmen, und von seinen Zuhörern erwartete er das Gleiche.“^[152]

John D. Roberts forschte 1945 mit einem Stipendium des National Research Council ein Jahr lang in Harvard. Er erinnert sich an diese Zeit:

„Unsere Postdoktorandengruppe versammelte sich nach den Seminaren gerne in Woodwards Arbeitszimmer ... Diese Sitzungen waren oft sokratisch, es wurden Fragen aufgeworfen, diskutiert und gelöst; andere waren eher delphisch. [Paul D.] Bartlett stichelte, wir würden direkt an die Quelle gehen, und stellte (richtigerweise) fest: ‚Es sprudelt für euch geradezu aus ihm heraus.‘ Wir legten drei Axiome über Woodward fest: Er wird nie betrunken, er wird nie müde, und er schwitzt nie. Jedes davon wurde bei einer oder anderen Gelegenheit weniger axiomatisch, tatsächlich hatten sie aber über viele Jahre recht gut Bestand.“^[153]

Und Doering fasst zusammen:

„Viele Leute störten sich an Woodwards Stil, der als prätentiös bezeichnet werden konnte ... Er rühmte sich selbst, in einer Art zu schreiben, die anders war als andere ... sein Selbstgefühl unterschied ihn von der Allgemeinheit ...“^[154]

Der Nobelpreisträger Vladimir Prelog gehörte zu Woodwards engsten persönlichen Freunden und Berufskollegen. Prelog war zudem ein gewinnender, äußerst beliebter und bewunderter Mann, der interessant erzählte und besonnen auftrat. Es war daher etwas untypisch für ihn,^[79] als er gegenüber der Chemical Heritage Foundation Woodwards Verhältnis zu anderen Chemikern ziemlich offen beschrieb:

„Woodward kam zum ersten Mal 1948 [in die Schweiz] ... Damals war er etwa 31 Jahre alt. Er hatte einige Konflikte mit amerikanischen Chemikern gehabt, insbesondere mit den älteren, weil er sehr selbstbewusst auftrat. Er hatte erkannt, dass er viel mehr über Chemie wusste als diese Leute, und das verärgerte sie. Einige von ihnen erkannten ihn natürlich an, aber die anderen sahen in ihm lediglich einen unangenehmen Zeitgenossen.“^[155]

Westheimer beschrieb den jungen Woodward wie folgt:

„Nach dem Abschluss am MIT verbrachte Bob einen Sommer an der University of Illinois, wo er es fertig brachte, zwei der mächtigsten amerikanischen Chemiker zu befremden – nun ja, zu schockieren. Für sein gesellschaftliches Fehlverhalten wurden zahlreiche Erklärungen vorgebracht; meine Erklärung beruht auf der Annahme, dass Bob nicht angemessen verschleiert hat, dass er wesentlich brillanter war als die Professoren in Illinois.“^[152]

So offenkundig dominant wie Woodwards Persönlichkeit war, so zeichnet sich Storks Persönlichkeit durch Zurückhaltung, aber auch durch herausragende wissenschaftliche Leistung, ruhige Beharrlichkeit, verhaltene Charme und große Überzeugungskraft aus. Ich halte es für nötig, an dieser Stelle eine Erklärung zu einem „Interessenskonflikt“ bezüglich Gilbert Stork abzugeben. Als ich die Autobiographiereihe *Profiles, Pathways and Dreams* entwickelte, reiste ich nur zu einem potenziellen Autor eigens an dessen Universität: zu Gilbert Stork. Gilbert ist nicht gerade bekannt für seine Freude am Schreiben – anders als beispielsweise einer seiner engsten Freunde, Carl Djerassi. Ich spürte, dass eine persönliche Bitte die einzige Chance war, Gilberts Autobiografie zu erhalten. Ich wusste, es würde hoffnungslos sein, und so war es auch. Ein Jahrzehnt später konnte ich Stork jedoch überreden, die „Hauptrolle“ in einem von sechs Dokumentarfilmen zu übernehmen, die ich der Reihe *In the Pursuit of Discovery* produzierte, die anderen fünf Interviewpartner waren Djerassi, Derek Barton, Marye Anne Fox,

Dudley Herschbach und Koji Nakanishi.^[28] Ich gestehe somit meine fachliche Bewunderung und persönliche Sympathie für Gilbert Stork (Abbildung 20).



Abbildung 20. Jeffrey I. Seeman und Stork bei der Feier „Top 75 Distinguished Contributors to the Chemical Enterprise“ von *Chemical & Engineering News* in Boston (1996). Beachten Sie die Medaille, die Stork um den Hals trägt.

Der kurze Abschnitt in Bill Doerings Karriere, in dem er zusammen mit Woodward Chinin erforschte und organische Synthese betrieb, brachte ihm beträchtliches Ansehen ein. Als Emeritus in Harvard fand sich Doering 2000 und 2001 nun erneut im Mittelpunkt des „Chinin-Rummels“, aber diesmal war das Wort „Mythos“ mit seiner Arbeit verbunden und nicht der Ruhm. Natürlich hatte Doering für seine wichtigen Beiträge zur physikalischen organischen Chemie viel Lob erhalten, die sich unter anderem mit der Carbenchemie, nichtbenzoiden Arenen, der Radikalchemie und der bemerkenswerten Verbindung Bullvalen befassten.

Anfang der 1940er Jahre war Doering ein Freund Woodwards und ein Postdoktorand in seiner Arbeitsgruppe. Doering zufolge „enthaltete das ursprüngliche [Synthese-]Schema keinen intellektuellen Beitrag von meiner Seite.“^[156] Woodward verbrachte viele Stunden im Labor, unterhielt sich mit Doering und sah ihm zu, machte aber nach Doerings Erinnerung keine Laborarbeit (Abbildung 21).

„Laborarbeit war wirklich nicht Bobs Stärke, er hatte keine Vorliebe dafür ... Bob konnte Wasser kochen, aber ich glaube, es war ganz schön schwierig für ihn, ein Ei zu kochen. Er war eben völlig unpraktisch ... Er war da [im Labor] und hat die meiste Zeit zugesehen. Er war ein sehr genauer Beobachter mit sehr, sehr scharfen Augen. Er konnte spätere Studenten anhand dessen anleiten, was er gesehen hatte, eine experimentelle Erfahrung, die er durch Nachempfinden und nicht eigenhändig erworb.“

„[Woodwards] Interesse an der organischen Chemie erwachte, als er zehn Jahre alt war, und etwas später brachte er sich selbst Deutsch bei, um den *Beilstein* lesen zu können. Er wollte den *Beilstein* lesen auf der Suche nach Fehlern, die andere gemacht hatten, oder nach Problemen, die nicht gelöst worden waren. Vieles von seinen ersten Arbeiten leitet sich aus dem *Beilstein* ab, dessen Durcharbeitung ihn zweifellos angeregt hat.“^[156]



Abbildung 21. Doering und Woodward in Harvard 1944. Fotografie mit freundlicher Genehmigung der Fritz-Goro-Archive.

Ich habe zwei Seiten von Bill Doering kennengelernt. Bei unseren ersten Kontakten über viele E-Mails war er knapp, schroff und gelegentlich sogar bissig. Aber später, bei unserer ersten persönlichen Begegnung, zeigte ich ihm Kopien von Unterlagen aus den Harvard-Archiven. Dazu gehörten auch Seiten aus seinen Laborjournalen,^[157] die er seit mehr als 50 Jahren nicht gesehen hatte, und von denen er sicher geglaubt hatte, sie seien für immer verloren.^[156] Ich kann mich an den Augenblick genau erinnern: Es war wie an einem schwülen Sommernachmittag, wenn die dunklen Wolken aufreißen und plötzlich die Sonne auf unser Gesicht strahlt. Doering lachte überschwänglich, er konnte warm und herzlich sein!

Einige Tage später, am 1. Oktober 2005, begleitete ich Doering in die Harvard-Archive und zeigte ihm die nach tausenden Nachforschungen entdeckten Originale. Doerings Begeisterung wuchs, und damit wurde seine Haltung mir gegenüber nachgiebiger. Er betrachtete seine Laborjournalen mit kindlicher Freude und schwelgte in der Erinnerung an Ereignisse, die 60 Jahre zurücklagen (Abbildung 22). Viele der anderen Dokumente hatte er nie gesehen: die Kommentare der Gutachter zu seinen und Woodwards Chininveröffentlichungen von 1944 und 1945, die Korrespondenz zwischen Rabe und Woodward und Storks Brief an Woodward aus dem Jahr 1944 (Abbildung 11).

Der Brief von Stork bewegte Doering zweifellos am meisten. Für Doering war nun klar, dass sich Stork schon für die von Rabe und Kindler 1918 beschriebenen Reaktionen interessierte hatte, lange bevor er Woodward traf. Storks Anfrage von 1944 geht allen Kontakten voraus, die Woodward und Stork danach in Harvard während Storks kurzem Aufenthalt an dieser Universität als Professor und in den folgenden 30 Jahren haben würden. Doering sagt über Stork:

„Er wirft eine grundlegende Frage auf. Kann man Rabe vertrauen? Unsere Synthese hing von der Reproduzierbarkeit von



Abbildung 22. Doering betrachtet im September 2005 in den Harvard-Archiven seine Laborjournale von 1944. Fotografie mit freundlicher Genehmigung von Toshi Ueta.

Rabes Behauptung ab, das steht außer Frage. Sie muss reproduzierbar sein. Wenn sie falsch ist, wenn sie erfunden ist, wenn sie nur scheinbar ist, dann [ist es nicht] Chinin... Woodward und Prelog betrachteten Rabe zweifellos als zuverlässig... Ich habe keine Ahnung, wie ich damals geantwortet hätte. Wenn es irgendeinen Zweifel bezüglich der Zuverlässigkeit von Rabes Arbeit gegeben hätte, ich hätte die Arbeit wiederholt“^[154]

Ich scheue mich, darüber zu spekulieren, was geschehen wäre, wenn Doering Storks Anfrage von 1944 zu der Rabe-Arbeit gekannt hätte.

Doering sagte weiter:

„Meinem Ruf kann man [heute] nicht schaden, man kann ihn auch nicht verbessern. Paul Rabe, er ruhe in Frieden.“

„Der Zweck einer [heutigen] Wiederholung der] Synthese wäre es, einen Makel von seiner Reputation zu tilgen. Der alte Mann sollte in Frieden ruhen können.“^[154]

Das Gleiche gilt für Karl Kindler.

9.2. Die Ungeduld und das immense Selbstbewusstsein des jugendlichen Woodward: Welche Faktoren förderten seine Karriere?

Die Totalsynthese von Chinin war für Woodward von weit größerer Bedeutung als für Doering. Doering war der Schüler, dem diese Arbeit zu seiner ersten unabhängigen akademischen Position verhelfen sollte. Danach würde seine berufliche Laufbahn von eigenen Leistungen abhängen. Doering wurde 1966 mit dem ACS Award for Creative Work in Synthetic Organic Chemistry ausgezeichnet. Wie in Abschnitt 9.1 erwähnt wurde, ist Doering hauptsächlich für seine Forschungen auf dem Gebiet der physikalischen organischen Chemie bekannt, für die er 1989 den James Flack Norris Award in Physical Organic Chemistry und 1990 den Robert A. Welch Award erhielt. Nach dem Abschluss der Chinin-synthese sollte sich Doering nie wieder mit Naturstoffchemie oder Totalsynthese beschäftigen.



Abbildung 23. Linus Pauling am California Institute of Technology 1942. Aus der Linus-Pauling-Sammlung, Spezialsammlungen der Oregon State University.

Zu Anfang der 1940er Jahre waren Woodwards Zukunft an der Harvard University und sein weiterer akademischer Werdegang ungewiss. Am 21. Juli 1942 schrieb Linus Pauling (Abbildung 23) vom California Institute of Technology (Caltech) an Woodward, der seit 1937 in Harvard war:

„Von Dr. E. R. Buchman habe ich gehört, dass Sie möglicherweise an der Übernahme einer Stelle als Forscher an diesem Institut im kommenden Jahr interessiert sind. Würden Sie mir bitte mitteilen, ob das zutrifft oder nicht, da ich glaube, dass wir unser Programm wohl für Sie passend aufstellen können.“^[158]

Die Woodward-Unterlagen in den Harvard-Archiven belegen, dass Woodward Anfragen normalerweise erst nach mehreren Monaten, und häufig mit einem entschuldigenden Absatz beginnend, beantwortete. Es ist daher untypisch, dass er umgehend am 3. August 1942 zurückschrieb:

„Meine Stellung hier bietet mir adäquate Forschungsmittel, viele Studenten, die in meinen Forschungskurs aufgenommen werden wollen, einen angenehmen Unterrichtsplan und ein jährliches Gehalt von etwas mehr als \$4000. Andererseits läuft meine derzeitige Anstellung nur bis Juli 1943, und es ist noch nicht klar, ob es dann eine freie Stelle in einem anderen Dienstgrad gibt, für die ich infrage kommen würde. Ich bin daher an jeder anderen, nach Möglichkeit relativ langfristigen Stellung mit vergleichbaren Vorzügen interessiert. Für weitere Einzelheiten zu der von Ihnen angesprochenen Stelle wäre ich dankbar.“^[159]

Woodward war sicherlich daran interessiert, eine dauerhafte universitäre Anstellung zu erhalten. Er musste über zwei Monate warten, bevor er von Pauling hörte. Am 5. Oktober 1942 zog Pauling das Stellenangebot an Woodward zurück (Abbildung 24).^[160] In diesem Augenblick verpasste das Caltech die seltene Gelegenheit, einen großen Wissenschaftler zu verpflichten. Die Ablehnung vom Caltech hat sicherlich Woodwards Sorge verstärkt und seinem Selbstbewusstsein einen Dämpfer versetzt.

Welche Vorgehensweise im Hinblick auf eine Festanstellung in Harvard und auf internationale Anerkennung wäre für Woodward am besten? (Sind die Antworten auf diese

CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY
PASADENA

October 5, 1942

Dr. R. B. Woodward
Division of Chemistry
12 Oxford Street
Cambridge, Massachusetts

Dear Dr. Woodward:

I thank you for your letter of August 3, the answer to which has been delayed because of my absence from Pasadena.

We do not have at present any opening which would interest you, and the times are so upset that it is not possible to make plans for the future. I hope that it will at some time turn out that you can do some work in our Laboratories. If you ever happen to be in the neighborhood, please come to see us.

Sincerely yours,
Linus Pauling
Linus Pauling

Abbildung 24. Pauling hatte am 21. Juli 1942 an Woodward geschrieben und gefragt, ob er an einer Stellung am Caltech interessiert sei. Am 3. August 1942 antwortete Woodward zustimmend. Darauf erwiderte Pauling mit dem gezeigten Brief.^[160]

beiden Fragen gleich?) Welche Forschungsstrategie wäre für Woodward am besten? Rückblickend sagte Doering über Woodwards Vorgehen bei der Auswahl seiner Synthesenziele:

„[Woodward] wusste sicherlich bereits, dass es für einen angehenden organischen Synthesechemiker genauso schwierig sein konnte, weitgehend unbekannte Zielverbindungen zu synthetisieren wie solche, die allgemein bekannt waren. Wenn Sie also fragen, wie er seine Aufgaben (die Synthesenziele) aussuchte, so war es für ihn eine notwendige Bedingung, dass seine Zielverbindung ein gut bekannter Naturstoff sein sollte ... Das fällt unter die gleiche Kategorie wie die alte Redensart ‚Wenn du schon aus Liebe heiraten willst, darf sie auch reich sein.‘ [Gelächter] Wenn Sie eine Zielverbindung wählen, darf es sich auch um eine leicht erkennbare handeln ... Während eines Kriegs, in dem Malaria zum Problem wurde, Chinin zu untersuchen – können Sie sich eine bessere Wahl vorstellen?“^[156]

Woodward wählte also Chinin als Synthesenziele; und er wählte Doering, der bereits den Ruf hatte, „im Labor ziemlich gut zurechtzukommen.“^[156] Um seine Reputation weiter auszubauen, begann Woodward, dem amerikanischen Kriegsministerium Chinin zu versprechen. Diese Strategie erinnert mich an eine Redensart, die ich Anfang der 1990er von Woodwards gutem Freund Derek Barton vernahm (Abbildung 25):

„Spekuliere so wild wie möglich. Die Leute erinnern sich nur, wenn du Recht hast.“



Abbildung 25. Albert Eschenmoser, Stork, Woodward und Derek H. R. Barton um 1977.

10. Gute, weniger gute und schlechte Wissenschaft: geteilte Verantwortung

10.1. Beurteilungen und wissenschaftliche Standards

Wissenschaftler beurteilen kontinuierlich das, was sie tun, was andere tun und was in der Vergangenheit getan wurde. Dieser Aufsatz handelt im Wesentlichen von Beurteilungen, die nicht nur Rabe, Kindler, Woodward, Doering und Stork, sondern auch die Redakteure und Gutachter der zugehörigen Veröffentlichungen und die Fachwelt abgegeben haben. Albert Eschenmoser, der bei der Totalsynthese von Vitamin B₁₂ mit Woodward zusammenarbeitete, antwortete auf meine diesbezüglichen Fragen:

„Das ist die Frage über gute, weniger gute und schlechte Wissenschaft. Man muss aber akzeptieren und zugeben: Es ist möglich und geschieht auch oft, dass ein fraglos guter Wissenschaftler zufällig ein Stückchen weniger gute oder sogar schlechte Wissenschaft vorlegt. Wenn einem Chemiker die Synthese einer Zwischenverbindung gelingt und er erklärt, seine Arbeit sei gleichbedeutend mit der Totalsynthese eines Naturstoffs, erwartet man von ihm, dass er nach seinen eigenen wissenschaftlichen Standards entscheidet, ob die in der Literatur beschriebene Überführung der Zwischenverbindung in das Endprodukt gute oder schlechte Wissenschaft ist. Wenn sein Beitrag gute Wissenschaft sein soll, wird er sich verpflichtet sehen, die Umsetzung der Zwischenverbindung zum Endprodukt genau dann zu wiederholen, wenn er die entsprechende beschriebene Reaktionsfolge als schlechte Wissenschaft ansieht. Ganz einfach und so weit, so gut.“

Ich kann mir aber vorstellen, dass die jungen [Chemiker] RBW und WvED, die 1944 die Zwischenverbindung auf dem Weg zu Chinin erhalten hatten, psychologisch in einer Situation waren, in der zum einen die Versuchung überwältigend war, Rabes Arbeit als gute Wissenschaft anzusehen, und zum anderen RBW davon überzeugt gewesen sein muss, das Kernproblem einer Chininsynthese, das Wesentliche und Neuartige der Lösung, läge in der Synthese von Chinotoxin und nicht in der klassischen Chemie, von der man annahm, sie würde von Chinotoxin zu Chinin führen.“^[161,162]

In den folgenden Abschnitten werden verschiedene Aspekte guter, weniger guter und schlechter Wissenschaft und geteilter Verantwortung in der Fachwelt diskutiert.

10.2. Zu Woodwards Wissen um die Unvollständigkeit der experimentellen Informationen von Rabe und Kindler

10.2.1. Woodwards Literaturrecherche zu Chinin und Rabe vor 1944

Die 1944 von Stork in seinem Brief an Woodward aufgeworfene Frage – „Würden Sie mir auch mitteilen, ob Sie Rabes Umsetzung von Chinotoxin zu Chinin in Ihrer jüngsten Arbeit wiederholt haben?“^[103] – muss Woodward darauf hingewiesen haben, dass Rabes und Kindlers Weg von der Zwischenverbindung zum Produkt inadäquat sein könnte. Abbildung 26 gibt einen Teil der Ergebnisse von Woodwards Literaturrecherche in seiner charakteristischen Handschrift wieder. Bezuglich Rabes und Kindlers Arbeit von 1918 merkte er an:

„keine Details, außer Schmelzpunkten und Mengen in ...“^[159]

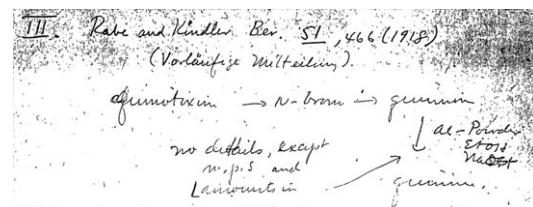


Abbildung 26. Auszug aus Robert B. Woodwards handschriftlichen Notizen (um 1943) zur Literaturrecherche über Rabes und Kindlers Mitteilung von 1918.^[7] Bemerkenswert sind die Worte „no details, except m.p.s and amounts in“.^[159]

Und in Bezug auf Rabes und Kindlers Arbeit von 1919^[163] notierte er:

„wertvoll, aber keine Einzelheiten
teilsynthetisches Dihydrochinotoxin“^[159]

Woodward hat klar erkannt, dass Rabes Arbeiten keine experimentellen Details enthielten. Weiter unten auf dieser Seite seiner Literaturrecherche schreibt er:

„V. Art[ikel zur] abschließenden Synthese – liefert viele Einzelheiten für Hydrochinin-Beispiel ...“

„Aluminiumred. Vgl. Rabe. Ann. 49, 253 (1932) Beispiel Hydrocinchonin“^[159]

In diesem letzten Zitat betont Woodward Beispiele, bei denen Rabe experimentelle Details aufgenommen hat. Bemerkenswert an dieser Literaturrecherche ist auch Woodwards Notiz des Rabe-Zitats, das Einzelheiten der Ketonreduktion mit Aluminiumpulver zum Alkohol beschreibt, allerdings für Hydrocinchonin und nicht für Chinin und Chinidin.^[9]

Insgesamt belegen Woodwards Notizen eindeutig, dass ihm Rabes Versäumnis, vollständige experimentelle Details für entscheidende Umsetzungen vorzulegen, bewusst war. Ferner lassen Woodwards Anmerkungen erkennen, dass Rabe experimentelle Daten für die Schlüsselschritte der Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin (Bromierung, Cyclisierung und Reduktion) angegeben hat, allerdings nur für eine analoge Umsetzung.

10.2.2. Woodwards und Doerings inkonsistente Dokumentation von Veröffentlichungen mit unvollständigen experimentellen Angaben in ihrer Arbeit von 1945

Woodward und Doering waren mit Sicherheit Arbeiten bekannt, in denen Wissenschaftler ihre chemischen Forschungsergebnisse ohne experimentelle Einzelheiten publiziert hatten. Sie kannten Pasteurs Racemattrennung von *dl*-Weinsäure über die diastereomeren Salze mit *d*-Chinotoxin,^[8] als sie 100 Jahre später versuchten, *dl*-Chinotoxin über die diastereomeren Salze mit *d*-Weinsäure zu trennen. In Fußnote 48 ihrer ausführlichen Arbeit von 1945^[6] weisen Woodward und Doering ausdrücklich darauf hin, dass Pasteur in seiner Arbeit zur ersten Racemattrennung über Diastereomere^[8] versäumt hat, experimentelle Einzelheiten anzugeben. Dagegen erwähnen Woodward und Doering nicht, dass Rabe und Kindler in ihrer Arbeit mit den entscheidenden letzten

Stufen für die formale Woodward-Doering-Totalsynthese von Chinin keine experimentellen Details angeben.

Zwischen der Veröffentlichung von Pasteur und der von Rabe und Kindler besteht ein wichtiger Unterschied. Pasteur lieferte ein Beispiel für eine Trennung, die mit anderen Racematen und folglich unterschiedlichen Diastereomeren oft wiederholt wurde.^[8] In diesem Fall bestand kaum die Notwendigkeit einer exakten Vorschrift, da speziell die Racemattrennung von *dl*-Chinotoxin mit *d*-Weinsäure nur wenige wiederholen würden. Rabe und Kindler^[7] schufen hingegen die Grundlage für Woodwards und Doerings Zwischenverbindung.^[5] In diesem Fall lässt das Weglassen experimenteller Einzelheiten für jeden Schritt – in Rabes und Kindlers Arbeit waren es drei – die Reproduzierbarkeit oder sogar die Gültigkeit der gesamten Totalsynthese zweifelhaft erscheinen.

10.3. Woodwards Entwicklung: Zwischenverbindungen und die Totalsynthese von Vitamin B₁₂ – ein Vergleich mit der Totalsynthese von Chinin

Zwischen der Veröffentlichung der Totalsynthese von Chinin^[5] und der Vollendung der Vitamin-B₁₂-Synthese liegen drei Jahrzehnte.^[164] Diese beiden Synthesen bilden die Pfeiler der Karriere von Robert Burns Woodward. Die Synthese von *d*-Chinotoxin wurde Doering zufolge an Woodwards Geburtstag, dem 10. April 1944, beendet,^[156] das Buch von Benfey und Morris gibt den 11. April 1944 an,^[19] ebenso wie ein Zitat von Doering in dem Magazin *New Yorker* vom 13. Mai 1944.^[49,165] Die Totalsynthese von Vitamin B₁₂ wurde am 17. März 1976 vollendet,^[19] nur drei Jahre vor Woodwards Tod.

Die Synthese des linken Teils (der „westlichen Hälfte“) des Corrinsystems, des Gerüsts von Vitamin B₁₂, in Harvard und des rechten Teils (der „östlichen Hälfte“) in Zürich ist eine wunderbare Geschichte, die an anderer Stelle beschrieben wurde. Zu Literaturangaben und Kommentaren sei auf den Essay im Buch von Benfey und Morris^[19] und den Aufsatz von Eschenmoser (Abbildung 27) im gleichen Buch verwiesen.^[21] Wir beschränken uns hier auf die Totalsynthese von Cobyrinsäure, der Zwischenverbindung der Vitamin-B₁₂-Synthese, und die Umwandlung von Cobyrinsäure in Vitamin B₁₂.



Abbildung 27. Woodward und Eschenmoser am 5. März 1979. Fotografie mit freundlicher Genehmigung von Albert Eschenmoser.

Woodward sagte hierzu:

„Ende 1972 legten wir die letzten Abschnitte der Reaktionswege fest, die eigentlich drei Synthesevarianten für Vitamin B₁₂ bildeten. Und indem ich sage, *wir legten damals die letzten Abschnitte fest*, habe ich meine Worte sorgfältig gewählt. Denn zu der Zeit waren die Synthesewege für Vitamin B₁₂ tatsächlich festgelegt, dennoch wurde kein synthetisches Vitamin B₁₂ erhalten. Professor Eschenmoser und ich waren der Ansicht, dass die letzten Stufen der Vitamin-B₁₂-Synthese genauso viel Aufmerksamkeit und Sorgfalt verdienten wie alle vorherigen Stufen, sodass uns Ende 1972 die Arbeit noch nicht beendet zu sein schien ... Professor Friedrich und Professor Bernhauer sowie deren Mitarbeiter hatten nachgewiesen, dass natürliche Cobyrinsäure in Vitamin B₁₂ überführt werden konnte.“^[164] [Betonung entsprechend dem Original.]

Anschließend wiederholt sich Woodward:

„Angesichts der Tatsache, dass wir [im Jahr 1972] weder synthetische Cobyrinsäure noch synthetisches Vitamin B₁₂ hergestellt hatten, werden Sie, denke ich, feststellen, dass die Situation, wie ich sie dargestellt habe, einige Lücken aufwies, die nach unserer Meinung geschlossen werden sollten.“^[164]

Eschenmoser vermutete:

„Genau das gleiche lässt sich über RBWs Chlorophyll-Synthese sagen, deren ‚ausgetretener Pfad‘ zu Chlorophyll keineswegs so ausgetreten war (der Einbau von Magnesium!). Es ist gut möglich, dass der reife RBW, nachdem ihm die Synthese von Cobyrinsäure [der Zwischenverbindung von Vitamin B₁₂] gelungen war, jene potenziellen Unvollkommenheiten in seinem Lebenswerk im Hinterkopf hatte, als er auf etwas bestand, das ich selbst damals überhaupt nicht verstehen konnte, nämlich die Bernhauer-Umsetzung von Cobyrinsäure zu Vitamin B₁₂ mit synthetischer Cobyrinsäure zu wiederholen. Ich erinnere mich an meinen Protest: ‚Ich beteilige mich an einem solchen Projekt nur, wenn wir uns für diese Umwandlung neue Reaktionen überlegen.‘ Ich habe mich damals dafür entschieden, Cobyrinsäure als Zwischenverbindung zu akzeptieren. RBW wiederholte dagegen mit [Mark] Wuonola in mühsamer Arbeit erfolgreich die Bernhauer-Umwandlung.“

„Etwa zehn Jahre später, lange nach RBWs Tod, entdeckten wir in Zürich eine neue zweistufige Umsetzung [von Cobyrinsäure in Vitamin B₁₂], die durch eine Frage bezüglich der Ätiologie der Vitamin-B₁₂-Struktur angeregt wurde. An eine derartige Fragestellung wäre vorher überhaupt nicht zu denken gewesen. Ich erzähle diese Geschichte, um zu verdeutlichen, dass ich möglicherweise das (sehr kleine) Risiko in Kauf genommen hatte, dass Bernhauers Umwandlung nicht korrekt sein könnte. Ich kannte Bernhauer persönlich und wusste, dass er der größte Experte für die Isolierung und Charakterisierung von Vitamin-B₁₂-Proben war. Er war es, der entdeckte, dass Cobyrinsäure ein Naturstoff ist.“^[163]

In einem 47-seitigen Aufsatz aus dem Jahr 1979 beschrieb Woodward die Umwandlung von Cobyrinsäure in Vitamin B₁₂ außerordentlich detailliert; für die abschließende Synthese hatten seine Studenten, allen voran Mark Wuonola (Abbildung 28), die in der Fachliteratur angegebenen Bedingungen erheblich modifiziert. Woodwards Beschreibungen gleichen denen eines Museumsdirektors, der Kunstwerke von internationalem Rang zur Schau stellt. Seine Arbeit enthielt sogar fotografische Vergleiche der Kristalle von synthetischer Cobyrinsäure, den Furanose- und Pyranoseverbindungen sowie von vollsynthetischem und natürlichem Vitamin B₁₂.

Woodward kam danach zu dem Schluss:

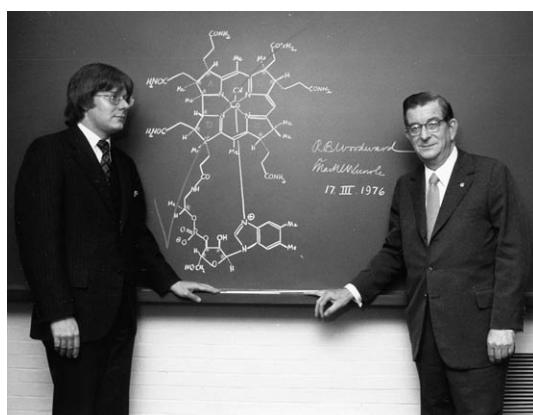


Abbildung 28. Woodward und Mark Wuonola am 17. März 1976, nach der Vollendung der Vitamin-B₁₂-Synthese. Beachten Sie den Haken an der linken Seite der Struktur, der auf den erfolgreichen Abschluss der Totalsynthese hinweist. Fotografie mit freundlicher Genehmigung von Albert Eschenmoser.

„Ich glaube, man wird mir zustimmen, dass unser synthetisches Vitamin B₁₂ gut identifiziert und charakterisiert wurde ... wir hielten mindestens einen biologischen Test für angebracht. Aus Abbildung 34 geht hervor, dass komplett synthetisches Vitamin B₁₂ im Standardassay die volle biologische Aktivität zeigt ... verglichen mit natürlichem U.S.P. Cyanocobalamin im Standard-Toleranzwachstumsassay mit *Lactobacillus leichmannii* ...“^[164]

Vielleicht noch aufschlussreicher ist Woodwards Vision:

„Ich hoffe, dass [unsere synthetische und analytische Forschung zur Umwandlung von Cobyrinsäure in Vitamin B₁₂] einen Standard für die Identitätssicherung bei Synthesearbeiten setzt.“^[164]

Ich erkundigte mich bei Mark Wuonola, ob er glaube, dass sich Woodward, der Chinin nicht im eigenen Labor synthetisiert, sondern vielmehr bei *d*-Chinotoxin aufgehört hatte, dazu getrieben fühlte, komplett synthetisches Vitamin B₁₂ zu erhalten. Wuonola erinnerte sich:

„Woodward sagte nie etwas Konkretes über das Warum. Wir alle [seine Studenten] dachten, das hätte mit seiner Chininarbeit zu tun. Er mochte Kritik nicht. Haben wir ihn gefragt? Nein, das wäre frech gewesen.“^[166]

35 Jahre zuvor, 1944, hatte der junge Woodward nicht einmal eine nichtoptimierte Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin für nötig befunden.

Ironischerweise besteht eine künstlerische Parallele zwischen Woodwards Berichten über Chinin und Vitamin B₁₂. Woodwards Aufsatz von 1979 über die Totalsynthese von Vitamin B₁₂ enthält zahlreiche Fotografien von Kristallen,^[164, 167] mehr als die fotografische Glanzleistung in der Ausgabe des *Life*-Magazins vom 5. Juni 1944. Auf den Seiten 85–88 dieser Zeitschrift erscheinen 28 Fotografien; dazu gehören eine Aufnahme von Woodward auf einem Labortisch sitzend und in einem Notizbuch lesend, wobei ihm Doering über die Schulter sieht, Fotografien vieler Molekülmodelle und chemischer Geräte in Händen (wahrscheinlich denjenigen von Doering) sowie fünf Aufnahmen von Kristallen,

darunter Kristalle von Chinin und Chinotoxin. Woodward liebte Kristalle – eine seiner Töchter erhielt sogar den Namen Crystal.

Der Fotograf Fritz Goro verbrachte eine Woche in Harvard und machte hunderte Aufnahmen von den Chininformschern, ihrer Ausrüstung und ihren Kristallen. Goro wurde später durch Fotografien zu zahlreichen Aspekten der Wissenschaft und durch die Erfindung der Makrofotografie bekannt.^[168, 169] Woodward und Doering lieferten Goro zwar Kristalle von Chinin, und in dem Artikel heißt es, dass „[Rabes] Verfahren auch synthetisches Chinotoxin in Chinin überführt“;^[48] es wurde aber nicht erwähnt, dass Woodward und Doering in Cambridge kein Chinin hergestellt hatten.

Mindestens eine Frage bleibt offen. Wenn Woodward durch die Erinnerung an eine unterdurchschnittliche Ausführung seiner „Totalsynthese von Chinin“ gequält wurde und darauf mit außergewöhnlicher Übererfüllung bei seiner Totalsynthese von Vitamin B₁₂ reagierte, warum wendete er sich dann nicht wieder Chinin zu? Im Vergleich zu den Strukturen von Woodwards späteren Synthesenzielen ist Chinin recht einfach aufgebaut. Bis 1976 hatte Woodward in der Totalsynthese die Standards gesetzt, und er verfügte über enorme Möglichkeiten. Was wäre geschehen, wenn Woodward seine beträchtliche Energie, sein Interesse, seine Entschlossenheit, seine Meisterschaft und seine Mittel erneut auf die Totalsynthese von Chinin konzentriert hätte? Darüber lässt sich nur spekulieren.

11. Die Entwicklung wissenschaftlicher Standards

11.1. Mangelndes Urteilsvermögen bei der Aufnahme oder Angabe experimenteller Details

Inwieweit zeigten Rabe und Kindler mangelndes Urteilsvermögen, als sie keine ausreichenden experimentellen Einzelheiten beschrieben, die eine Wiederholung ihrer Umsetzungen ermöglicht hätten?

Rabe und Kindler könnten geglaubt haben, dass sie für jede Reaktion auf dem Weg von Chinotoxin zu Chinin experimentelle Einzelheiten angegeben haben, auch wenn diese Details für analoge Verbindungen galten (siehe Abschnitt 8.4.1 und 8.4.2). Aber selbst mit für einen heutigen Gutachter akzeptablen experimentellen Daten könnte eine exakte Wiederholung der Rabe-Kindler-Umsetzungen unmöglich sein, weil Unklarheiten bezüglich der Art des Aluminiumpulvers bestehen, das sie für die Reduktion verwendeten (Schema 2 und Abbildung 3). Würde sich etwas an der heute „quasiuniversellen“ Ansicht, wonach Woodward und Doering die Totalsynthese von Chinin nicht vollendet haben, ändern, wenn Rabe alle Details mit Ausnahme der Herkunft und physikalischen Charakterisierung des Aluminiumpulvers angegeben hätte?

Inwieweit zeigten Woodward und Doering mangelndes Urteilsvermögen, indem sie nicht nach experimentellen Einzelheiten von Rabe und Kindler forschten?

Woodward hätte diese Details 1948 von Rabe während ihrer kurzen, aber substanziellen Korrespondenz erfragen können. Kindler publizierte nach Rabes Tod noch mehrere

Jahre aus Hamburg, sodass diese Fragen auch an ihn gerichtet werden konnten. Sie wurden es offensichtlich nicht.

Inwieweit zeigten Woodward und Doering mangelndes Urteilsvermögen, indem sie die Umwandlung von d-Chinotoxin in Chinin nicht experimentell bestätigten?

Es muss noch einmal darauf hingewiesen werden, dass sich Woodward 1944 – nach Veröffentlichung ihrer Mitteilung, aber mehrere Monate vor Einreichen der ausführlichen Arbeit – der Möglichkeit bewusst war, dass auch die übrige Fachwelt, ebenso wie er selbst und wie Stork, eines Tages erfahren würde, dass Rabe und Kindler keine experimentellen Einzelheiten zu ihrer Arbeit angegeben hatten, sodass die Stellung von *d*-Chinotoxin als Zwischenverbindung möglicherweise untergraben würde. Demzufolge ist es ein schwerwiegendes Versäumnis der Redakteure und Gutachter, bei den Publikationen von Woodward und Doering, vielleicht auch von Rabe und Kindler, keinen höheren Standard verlangt zu haben.

Eine Reihe von Gründen ist vorstellbar, warum Woodward Rabe und Kindler nicht gefragt hat: 1) Rabe war ein international anerkannter Experte auf dem Gebiet der Chininchemie und deutscher Professor: Rabes Publikationen wurden nicht infrage gestellt. 2) Woodward wollte nicht die Büchse der Pandora öffnen und einen Strom weiterer Experimente auslösen. 3) Doering hatte Harvard bereits in Richtung der Columbia University verlassen und hatte die Forschung an *d*-Chinotoxin unter schwierigen Teilzeitbedingungen abgeschlossen. 4) Der Zweiten Weltkrieg drängte auf die rasche Beendigung und Veröffentlichung ihrer Arbeit. 5) Die Aussicht auf ein Anstellung für Woodward in Harvard (und für Doering an der Columbia University) war ein Anreiz, die Synthese zu vollenden und die Ergebnisse zu publizieren. 6) Eschenmoser vermutet:

„In der RBW-Ära der Naturstoffsynthese war die größte Herausforderung eine strategisch neue Syntheseschemie. Zwischenstufen sind für eine gute Wissenschaft zwar im Prinzip unerlässlich, wurden aber weniger beachtet.“^[163]

Rabe und Kindler waren nicht die Einzigen, die es unterließen, in ihren Publikationen experimentelle Einzelheiten anzugeben. Ironischerweise wurde Woodward für das gleiche Versäumnis kritisiert. Zur 100-Jahr-Feier der American Chemical Society brachte *Chemical & Engineering News* am 6. April 1976 eine Sonderausgabe heraus, die einen Artikel des bedeutenden Historikers D. Stanley Tarbell mit dem Titel „Organic Chemistry: The Past 100 Years“ enthielt.^[170] Tarbell schrieb über den damals noch lebenden Woodward:

„Eine unvoreingenommene Würdigung Woodwards würde zugeben, dass sein Versäumnis, die Einzelheiten seiner späteren Arbeit zu veröffentlichen, die chemische Fachwelt von den Vorteilen seiner neuen Synthesemethoden ausgeschlossen hat. Sein Einfluss über seine Arbeit, sowohl die experimentelle als auch die theoretische, und über die Studenten und Postdoktoranden, die er angeleitet hat, haben ihn jedoch zu einer überragenden Figur dieser Organikergeneration gemacht, wie es Sir Robert Robinson und Emil Fischer zu ihrer Zeit waren.“^[170]

11.2. Geteilte Verantwortung bei wissenschaftlichen Publikationen

Sind die Verfasser einer Publikation allein für diese verantwortlich, oder ist die Verantwortung bei der Wissenschaftspublikation geteilt?

Eine oberflächliche Antwort auf diese Fragen führt zu dem trivialen Schluss, dass nur die Verfasser für den Inhalt ihrer Publikation verantwortlich sein können. Diese Folgerung gilt sicherlich in Bezug auf die fachliche Substanz einer Veröffentlichung. Gutachter und Redakteure können Daten, experimentelle Planung und Methoden, Annahmen und Schlussfolgerungen prüfen, kritisieren und Anmerkungen dazu machen, grundsätzlich sind aber die Verfasser für ihre Publikation verantwortlich. Wenn dagegen Redakteure und Gutachter ein Manuskript zur Veröffentlichung annehmen, ohne komplett experimentelle Details zu verlangen, ist die Verantwortung geteilt. Zwischen den Entscheidungen der Redaktion, den Urteilen der Gutachter und der Einwilligung des Verfassers besteht ein enger Zusammenhang.

Über Jahrzehnte wurde ein großer Teil chemischer Manuskripte ohne vollständige experimentelle Details veröffentlicht. In vielen Fällen wurde nur für ein „Beispiel“ aus einer Reihe gleicher Umsetzungen eine experimentelle Vorschrift angegeben. Diese Vorgehensweise war üblich, und Zeitschriften wie *Tetrahedron Letters* und *Chemical Communications* waren auf Kurzmitteilungen mit minimalen oder gar keinen experimentellen Angaben spezialisiert. Sogar Zeitschriften wie *Journal of the American Chemical Society* und *Journal of Organic Chemistry* veröffentlichten viele Jahre Mitteilungen ohne jegliche experimentelle Information. Redakteure und Leser erwarteten, auch wenn es von den Autoren nicht ausdrücklich angekündigt wurde, dass die ausführlichen Arbeiten mit vollständigen experimentellen Einzelheiten später nachfolgen.

Die „Publish-or-perish“-Mentalität führte allerdings dazu, dass das Warten auf eine ausführliche Arbeit nicht immer belohnt wurde: Einige berühmte Chemiker waren (und sind) dafür bekannt, kaum je ausführliche Arbeiten zu publizieren; der Druck durch Redakteure, Gutachter und die Fachwelt reicht noch nicht aus, um die Veröffentlichung vollständiger experimenteller Details zu erzwingen. Inzwischen verlangen viele Zeitschriften, dass bei der Einreichung experimentelle Daten vorgelegt werden.

11.3. Zur Akzeptanz von Darstellungen in der Literatur

Am 7. Februar 2005 fragte ich Gilbert Stork:

„Wenn wir Rabes Arbeit von 1918 aufgrund fehlender experimenteller Einzelheiten mit Vorsicht aufnehmen, müssen wir dann alle in den vergangenen 40 Jahren von Organikern publizierten Arbeiten, die ebenfalls keine experimentellen Daten enthalten, unter Vorbehalt betrachten?“^[171]

Gilbert antwortete am nächsten Tag:

„Das Prüfen der Daten in Mitteilungen ist nicht das Problem und wäre auch absurd, da stimmen Sie mir sicher zu. Wenn aber in einer

speziellen Mitteilung etwa eine Methode für eine gesuchte und besonders interessante Umwandlung beschrieben wurde, beispielsweise die Eignung eines mit Bleiacetat dotierten Palladiumkatalysators zur Reduktion von disubstituierten Alkinen zu Z-Olefinen, sollte und würde sie sicherlich geprüft.^{4,172}

Schlägt Stork vor, dass die kompletten experimentellen Daten nur dann erforderlich sind, wenn der Bericht eine gewisse Bedeutung erreicht? Wird daraus dann ein Urteilspruch? Wo liegt die Grenze, ab der experimentelle Daten verlangt werden, damit eine Veröffentlichung voll gültig ist? Lässt sich dieses Kriterium quantifizieren und einheitlich auf die verschiedenen Teilgebiete der Chemie anwenden? Was, wenn die ursprünglichen Forscher nicht in der Lage sind, die Informationen zu liefern – wertet dies automatisch ihre Arbeit ab? Diese Fragen sind fast nicht zu beantworten und unterstreichen die Sinnlosigkeit von willkürlichen Standards.

11.4. Unser Vertrauen auf Experten

Welche Lehren lassen sich aus dem scharfen Wechsel in der Beurteilung von „äußerst wichtig“ (bezüglich Rabe und Kindler)¹¹⁵ und „klassischer Entwurf bis brillante Ausführung“ (bezüglich Woodward und Doering)¹¹⁵ zu „Mythos“ (explizit bezüglich Woodward und Doering, aber implizit bezüglich der Rabe-Kindler-Chininsynthese)^{2,3} ziehen? Worauf beruhte diese abrupte und ziemlich einhellige Meinungsänderung? Welcher Zusammenhang besteht zwischen der allgemeinen Meinung, der Expertenmeinung und den Fakten? Welche Bedeutung haben die Fakten? Die hier diskutierten Fragen sind nicht auf den Fall Chinin beschränkt, sondern gehen uns im 21. Jahrhundert alle an.

Unter Akademikern werden Standards durch die Entscheidungen vieler Personen und Gremien gesetzt. Dazu gehören Direktoren an Hochschulen und in der Industrie, die entscheiden, wen sie einstellen, Wissenschaftler, die entscheiden, welche Position sie annehmen, Studenten, die wählen, bei wem sie arbeiten, Redakteure und Gutachter von Zeitschriften, Fondseinrichtungen, Berufungsausschüsse, Personalmanager in der Industrie – jeder von uns, der entscheidet, welches Forschungsprojekt er in Angriff nimmt, mit wem er zusammenarbeitet und was er veröffentlicht.

Täglich sind so viele Entscheidungen zu treffen, dass wir zunehmend vereinfachen – ob dies nun zuverlässig ist oder nicht. Wir können nicht in allem ein Experte sein. Wir bestimmen die Themen, für die wir uneingeschränkt Zeit und Energie aufwenden, Daten sammeln, interpretieren und bewerten. Eine andere Art von Vereinfachung ist das Vertrauen auf Experten – Personen, auf die wir uns aufgrund ihrer Integrität, Bedeutung und Fähigkeiten verlassen. Wer sind diese Experten? Wie verhalten sich Risiko und Nutzen, wenn wir ihnen bezüglich unserer Ansichten und Handlungen vertrauen?

Wenn ein Nobel-Preisträger oder eine andere hochrangige Person (wie Stork 2001, Woodward 1944, Prelog 1943, Rabe und Kindler 1918) den Abschluss einer Chininsynthese vorstellt (ob eine Total-, eine formale Total- oder eine Partialsynthese), akzeptieren wir dann nicht diese Darstellung? Wenn eine berühmte Persönlichkeit (wie Stork im Jahr 2001)

darlegt, dass jemand anderes 57 Jahre zuvor nicht Chinin synthetisiert hat, akzeptieren wir diese Darstellung dann nicht unbesehen?

Sind wir konsequent in unserem Urteil? Wenn wir diese Fragen auf uns selbst beziehen: Wie würden wir unsere eigene Arbeit bewerten? Haben wir immer alle experimentellen Daten für unsere veröffentlichten Forschungsarbeiten angegeben? Würden wir zustimmen, wenn andere zu dem Schluss kämen, ein Teil unserer Publikationen ist ein „Mythos“, weil unsere experimentellen Daten unvollständig sind oder nicht veröffentlicht wurden?

12. Historische Interpretationen und Schlussfolgerungen

12.1. Die Woodward-Doering-/Rabe-Kindler-Totalsynthese von Chinin: eine bedeutende Errungenschaft

Woodward und Doering erhielten 1944 durch Totalsynthese Homomerochinen (3) und *d*-Chinotoxin (2), nicht aber Chinin (1).⁵ Ihr Anspruch auf eine formale Totalsynthese von Chinin stützt sich auf Rabes und Kindlers Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin.⁷ Hier komme ich zu dem Schluss, dass Paul Rabe und Karl Kindler wirklich *d*-Chinotoxin in Chinin überführt haben, wie sie 1918 behaupteten. Diese Schlussfolgerung beruht auf folgenden Fakten:

- 1) Rabe und Kindler veröffentlichten die Überführung von *d*-Chinotoxin in Chinin 1918 in einer renommierten Zeitschrift.⁷ Die physikalischen Eigenschaften des isolierten Chinins stimmen mit denen des Naturstoffs überein. Selbst ein geringer Anteil eines C8- und/oder C9-Diastereomers von Chinin wäre bemerkt worden.
- 2) In ihrer Arbeit von 1939 beschrieben Rabe und Kindler die Isolierung von weiterem Chinin aus den über 20 Jahre lang aufbewahrten Rückständen.⁷⁷ In Anbetracht von Rabes umfangreicher Erfahrung in der Chininchemie wäre es schlicht unvernünftig zu glauben, sie hätten sowohl 1918 als auch 1939 fälschlich Chinin nachgewiesen.
- 3) Rabe und Kindler haben die genauen experimentellen Details ihrer Umsetzung von *d*-Chinotoxin zu Chinin nie beschrieben, obwohl Rabe für analoge Umwandlungen experimentelle Bedingungen angegeben hat. 1911 und 1932 publizierte Rabe Reaktionen mit vollständigen experimentellen Einzelheiten für das Cinchona-Alkaloid-System, die direkt der Umsetzung von *d*-Chinotoxin zu Chininon und danach zu Chinin entsprechen. Rabe bezog sich bei diesen Reaktionen auf die gleichen Bedingungen wie für die Halogenierung/Cyclisierung von Chinotoxin¹⁰ und die Reduktion von „Chininon“.⁹
- 4) Rabe und andere führten an weiteren Cinchona-Alkaloiden ganz ähnliche Halogenierungen/Cyclisierungen und Reduktionen durch.
- 5) Rabe und Kindler waren berühmte Forscher, die jeweils über Jahrzehnte bedeutende universitäre Einrichtungen leiteten. Rabe arbeitete in seiner gesamten Laufbahn über Cinchona-Alkalioide. Er war in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts führend auf dem Gebiet der Cinchona-Alkalioide. Paul Rabe war als Wissenschaftler mit hohen

ethischen Grundsätzen bekannt. Karl Kindler veröffentlichte 40 Jahre lang Forschungsergebnisse. Nach seiner Habilitation 1923 bei Rabe wurde er Leiter von zwei pharmazeutischen Universitätsabteilungen und gründete später das Institut für Pharmazie in Hamburg. Es ist unsinnig anzunehmen, beide, Rabe und Kindler, wären des Wissenschaftsbetrugs oder der absichtlichen Falschauslegung schuldig oder gar inkompetent. Ebenso unsinnig ist es zu glauben, dass Rabe und Kindler in ihrer Synthesearbeit eine andere Substanz mit Chinin verwechselt haben.

- 6) Es ist zwar kein Beweis, ich halte es aber für bedeutend, dass Rabe 1948 an Woodward schrieb (Abbildung 7): „Ich freue mich, noch die Totalsynthese des Chinins erlebt zu haben ...“^[74]

Daraus schließe ich auch, dass die Woodward-Doering-Rabe-Kindler-Totalsynthese Gültigkeit hat.

12.2. Außergewöhnliche Wissenschaft

Konnten oder sollten Rabe und Kindler erwartet haben, dass ihr Versäumnis, die experimentellen Einzelheiten in ihrer Arbeit von 1918 anzugeben, 80 Jahre später Zweifel an ihren Ergebnissen aufkommen lassen könnte?

Zwischen 1918 und 1944, als die Woodward-Doering-Veröffentlichung erschien, haben Rabe und seine Mitarbeiter zahlreiche Publikationen über verschiedene Aspekte der Cinchona-Alkaloide verfasst. Die Redakteure, Gutachter und Wissenschaftler jener Zeit drängten Rabe nicht, die experimentellen Einzelheiten seiner Arbeit von 1918 zu veröffentlichen. Rückblickend hätte es der Wissenschaft aber am besten gedient, wenn Rabe und Kindler ihrem stillschweigenden Versprechen, die experimentellen Details zu veröffentlichen, nachgekommen wären.

Konnten und sollten Woodward und Doering die Kontroversen erwartet haben, die 60 Jahre nach ihren Veröffentlichungen von 1944 und 1945 aufkamen?

Die beiden Gutachter der ausführlichen Woodward-Doering-Arbeit erstellten sehr lange, kritische Gutachten, aber keiner von ihnen bezweifelte die Gültigkeit der Zwischenverbindung aus Rabes und Kindlers Arbeit. Woodward lehnte es überdies ab, den meisten Empfehlungen der Gutachter zu folgen. Lamb, damals Redakteur des *Journal of the American Chemical Society* und Professor für Chemie in Harvard, nahm die ausführliche Arbeit an, obwohl einer der Gutachter sie glatt ablehnte. Interessanterweise fragte Gilbert Stork als junger Student Woodward nach der Zuverlässigkeit der Rabe-Kindler-Arbeit. Daher hätte es der Wissenschaft am besten gedient, wenn Woodward und Doering eine reproduzierbare Umwandlung von *d*-Chinotoxin in Chinin angegeben hätten.

Hätte die Fachwelt gewissenhafter nachforschen müssen, bevor sie die Totalsynthese von Chinin 2001 zum „Mythos“ degradierte?

Wie oben ausgeführt wurde, enthält jedes explizite Urteil, Woodward und Doering hätten es versäumt, die Umsetzungen der Rabe-Kindler-Arbeit zu wiederholen, das implizite

Urteil, Rabe und Kindler seien entweder betrügerisch oder inkompetent gewesen. Im anderen Fall akzeptiert man Rabes und Kindlers Bericht unbesehen und wertschätzt die Totalsynthese von Woodward und Doering. Anschuldigungen wie wissenschaftliche Verfehlungen oder Inkompetenz sind schwerwiegend; leider würden bei einer interessierten, aber oberflächlichen Prüfung der Fakten nur die Aufmerksamsten unter uns die Gesamtwirkung impliziter Beurteilungen verstehen. Bei dem heutigen Zeitdruck würde man eher auf Expertenmeinungen vertrauen als auf die eigene Suche nach Informationen und ihre Beurteilung.

Die Fachwelt ist sich sehr wohl darüber im Klaren, dass die Qualitätsstandards mit der Zeit gestiegen sind. Das wird vielleicht nirgendwo in der Chemie deutlicher als in der organischen Synthese: Die zunehmende Komplexität von Synthesezielen ist visuell zu erkennen, ohne dass man irgendetwas von organischer Chemie verstehen müsste.^[17] Eschenmoser sagte dazu:

„In einem sich rasch entwickelnden Gebiet ändern sich die Qualitätsstandards in einer Weise, dass Standards, die für die Wegbereiter akzeptabel waren, in späteren Zeiten nicht mehr ausreichen.“^[163]

Viele Standards ändern sich nicht, beispielsweise ethische Richtlinien beim Erstellen von Daten. Der *Chemist's Code of Conduct* der American Chemical Society bietet eine ausgezeichnete Aufstellung solcher Richtlinien.^[173] Für den wissenschaftlichen Fortschritt ist die Angabe experimenteller Details eine grundlegende Voraussetzung. Man könnte ohne weiteres behaupten, dass der experimentelle Teil einer Veröffentlichung wichtiger ist als die Diskussion der Ergebnisse. Der *Code* rät auch zur Vorsicht in Bezug auf Aussagen in der Öffentlichkeit, seien es Leserbriefe oder Zeitschriftenartikel:

„Öffentliche Kommentare zu wissenschaftlichen Themen sollten vorsichtig und exakt abgegeben werden, ohne unbegründete, übertriebene oder verfrühte Aussagen.“^[173]

In all diesen Punkten verlangt gute Wissenschaft das Festhalten an den höchsten Standards – eine gute Lektion für uns alle, unabhängig davon, wie weit wir es in unserem Beruf bereits gebracht haben.

Ich danke den Mitarbeitern der Harvard-Archive, insbesondere Barbara Meloni, Tim Driscoll und Robin McElheny für ihre begeisterte Hilfe. Crystal Woodward danke ich für die Erlaubnis, Unterlagen aus der Woodward-Sammlung in den Harvard-Archiven zu zitieren und zu kopieren.^[174] Ich danke William von E. Doering, Gilbert Stork und Albert Eschenmoser für viele hilfreiche Mitteilungen, Otto Theodor Benfey, Ernest L. Eliel und Rolf Huisgen für ihre Übersetzungen vieler Arbeiten von Rabe und für ihre technischen Einblicke, Benfey, Doering, Eliel, Eschenmoser, Carmen Giunta, Jürg Gutzwiler, Roald Hoffmann, Koji Nakanishi, Albert Padwa, Will Pearson, Gary H. Posner, Scott A. Snyder, Stork und Milan Uskoković für die Durchsicht eines Manuskriptentwurfs, Wittko Francke, Gutzwiler, Huisgen, Eric N. Jacobsen, George B. Kauffman, Teodoro S. Kaufman, Maureen Rouhi, Helmut Schmidhammer, Uskoković, Steven M. Weinreb, Mark Wuonola und mehreren Gutachtern sowie Posner, Leo B. Slater

und den Mitarbeitern des Johns Hopkins University Malaria Research Program für hilfreiche Diskussionen, Alan I. Goldsmith für die Unterstützung bei technischen Informationen und Anthony Barrett, Padwa und Posner für Ermutigungen und kluge Ratschläge. Der Chemical Heritage Foundation danke ich für die Erlaubnis, zwei mündliche Quellen zu zitieren. Thomas Goreau, dem Enkel von Fritz Goro, gilt mein Dank für die Erlaubnis, Goro's Fotografien zu verwenden, und Margaret Goreau für ihre Unterstützung bei der Suche in den Goro-Archiven. Den folgenden Einrichtungen dankt der Verfasser für die Erlaubnis zur Wiedergabe von urheberrechtlich geschütztem Material: The American Chemical Society, Verlag Walter de Gruyter, Elsevier und der Nature Publishing Group. Jonathan und Lauren Shea danke ich für ihre Gastfreundschaft in Boston während mehrerer Besuche an der Harvard University. Für die Förderung dieser Arbeit bin ich SaddlePoint Frontiers zu Dank verpflichtet.

Eingegangen am 19. April 2006,
veränderte Fassung am 17. August 2006

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

ritage Foundation, Philadelphia, PA, 2001 (Zitate ins Deutsche übertragen).

- [20] R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 247–288.
- [21] „RBW, Vitamin B₁₂, and the Harvard-ETH Collaboration“ A. Eschenmoser in *Robert Burns Woodward. Architect and Artist in the World of Molecules* (Hrsg.: O. T. Benfey, P. J. T. Morris), Chemical Heritage Foundation, Philadelphia, 2001, S. 23–38 (Zitat ins Deutsche übertragen).
- [22] D. Ginsburg, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 199 (Zitat ins Deutsche übertragen).
- [23] N. Trammell, Brief an W. E. Doering, New York, 1. Juni 1944 (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.6, Forschung 1935–1973, Kasten 7, im Ordner Korrespondenz, Zeitungsausschnitte usw. 1944, Harvard University Archives).
- [24] R. St. John, Skript gelesen für Hörer der National Broadcasting Company, New York, 8. Mai 1944 (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.6, Forschung 1935–1973, Kasten 7, im Ordner Korrespondenz, Zeitungsausschnitte usw. 1944, Harvard University Archives). Das Zitat wurde ins Deutsche übertragen.
- [25] S. Garfield, *Mauve*, W. W. Norton, New York, 2001.
- [26] A. Travis, *The Rainbow Makers: The Origins of the Synthetic Dyestuffs Industry in Western Europe*, Lehigh University Press, Bethlehem PA, 1993.
- [27] J. I. Seeman, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83–134.
- [28] M. Rouhi, *Chem. Eng. News* **1997**, *75* (28. Juli), 34–35 (Zitat ins Deutsche übertragen).
- [29] Anonym, *Chem. Heritage* **1996**, *13*, 15–17.
- [30] J. I. Seeman, *CHEMTECH* **1990**, *20*, 86–90.
- [31] J. I. Seeman, *Heterocycles* **1984**, *22*, 165–193.
- [32] J. I. Seeman, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 1661–1672.
- [33] M. Dixon, K. Lambing, J. I. Seeman, *Beitr. Tabakforsch. Int.* **2000**, *19*, 103–113.
- [34] J. I. Seeman, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [35] C. H. Callicutt, R. H. Cox, D. E. Farthing, F. H. Hsu, L. Johnson, R. D. Kinser, S. W. Laffoon, P. Lee, K. F. Podraza, E. B. Sanders, J. I. Seeman, *Beitr. Tabakforsch. Int.* **2006**, *22*, 71–78.
- [36] C. H. Callicutt, R. H. Cox, F. Hsu, R. D. Kinser, S. W. Laffoon, P. Lee, K. F. Podraza, E. B. Sanders, J. I. Seeman, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2006**, *46*, 1–17.
- [37] *The Merck Index* (Hrsg.: S. Budavari), 11. Aufl., Merck & Co., Rahway, NJ, 1989.
- [38] S. Borman, R. Dagani, R. Rawls, P. Zurer, *Chem. Eng. News* **1998**, *76* (12. Januar), 39–75.
- [39] „Robert Burns Woodward, 1917–1979“: E. Blount in *Biographical Memoirs of the National Academy of Sciences*, Vol. 80, National Academy Press, Washington, DC, 2001, S. 2–23.
- [40] A. J. Idhe, *The Development of Modern Chemistry*, Harper & Row, New York, 1964.
- [41] L. F. Fieser, M. Fieser, *Organic Chemistry*, D. C. Heath and Company, Boston, 1956.
- [42] C. R. Noller, *Chemistry of Organic Compounds*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1957.
- [43] M. Hesse, *Alkaloids: Nature's Curse or Blessing?*, Verlag Helvetica Chimica Acta und Wiley-VCH, Zürich, 2002.
- [44] G. A. Cordell, *Introduction to Alkaloids*, Wiley, New York, 1981 (Zitat ins Deutsche übertragen).
- [45] „Synthetic Quinine Produced, Ending Century Search. 2 Young Harvard Scientists Solve Baffling Chemical Jig-Saw Puzzle“: W. L. Laurence, *The New York Times*, 4. Mai 1944, 1.
- [46] „Synthetic Quinine, of High Medical Importance, Achieved at Last by Two American Chemists“: W. Kaempffert, *The New York Times*, 7. Mai 1944, E9.
- [47] „At Last Synthetic Quinine“: Anonym (Editorial), *The New York Times*, 5. Mai 1944, 18.

- [48] „Quinine. Two young chemists and a century's search by making drug synthetically from coal tar“: Anonym (später bekannt als Gerard Piel), *Life*, 5. Juni **1944**, S. 85–88 (Zitat ins Deutsche übertragen).
- [49] „Happy“: Anonym, *The New Yorker*, 13. Mai **1944**, 20.
- [50] „Man-Made Quinine“: Anonym, *Business Week*, 6. Mai **1944**, 5, 7.
- [51] „Quinine For All“: Anonym, *Business Week*, 13. Mai **1944**, 51–52.
- [52] „Conversion of Coal-Tar Derivative Yields Chemically Correct Quinine“: Anonym, *Newsweek*, 15. Mai **1944**, 71–72.
- [53] Anonym, From Coal Tar, *Time*, 15. Mai **1944**, 44 (Zitat ins Deutsche übertragen).
- [54] „Man-Made Quinine At Last!“: H. Manchester, *Reader's Digest*, Juli **1944**, 32–34.
- [55] „Man-Made Quinine“: H. Manchester, *Sci. News Lett.*, 10. Juni **1944**, 378–381.
- [56] „Synthetic Quinine“: Anonym, *Gazette* (Alexandria, VA), 11. Mai **1944** (Zitat ins Deutsche übertragen).
- [57] „Producing Quinine By Magic Formula“: A. H. Alexander, *Inquirer* (Philadelphia, PA), 28. Mai **1944** (Zitat ins Deutsche übertragen).
- [58] „Synthetic Quinine Actual Use Doubted. Cost Seen Prohibited“: P. H. Van Itallie, *Drug Trade News* (New York, NY), 22. Mai **1944** (Zitat ins Deutsche übertragen).
- [59] „An Important Contribution to Victory“: *Messenger* (Owensboro, Kentucky), 7. Mai **1944** (Zitat ins Deutsche übertragen).
- [60] Cartoon: „Among the Casualties of War“: Anonym, *Oregon Journal* (Portland, Oregon), 28. Mai **1944**.
- [61] *The Random House Encyclopedia*, Random House, New York, **1983**.
- [62] *Encyclopaedia Britannica*, Vol. 9, 15. Aufl., Encyclopaedia Britannica Inc., Chicago, **1997**.
- [63] *The Columbia Encyclopedia*, Columbia University Press, New York, **2000**.
- [64] *The Grolier Library of Scientific Biography*, Vol. 10, Grolier Educational, Danbury, CT, **1997**.
- [65] Wikipedia – Die freie Enzyklopädie, <http://de.wikipedia.org/wiki/Chinin>, geprüft am 7. August **2006**.
- [66] W. M. S. Myers, Jr., Brief an R. B. Woodward, Indianapolis, Indiana, 24. Mai **1944** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.6, Forschung 1935–1973, Kasten 7, im Ordner Korrespondenz, Zeitungsausschnitte usw. 1944, Harvard University Archives). Die Korrespondenz wurde ins Deutsche übertragen.
- [67] R. B. Woodward, Brief an W. M. S. Myers Jr., Cambridge, MA, 6. Juli **1944** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.6, Forschung 1935–1973, Kasten 7, im Ordner Korrespondenz, Zeitungsausschnitte usw. 1944, Harvard University Archives). Die Korrespondenz wurde ins Deutsche übertragen.
- [68] L. Pasteur, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1853**, 37, 110.
- [69] R. B. Woodward, Rede mit dem Titel „The Life and Scientific Work of William von Eggers Doering“, gehalten bei der Überreichung der Richards Medal an Doering, Cambridge, MA, 9. April **1970** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.8, Frühe Themen, 1931–1960 (Hauptteil), 1931–1979 (einschließlich), Kasten 10, im Ordner Doering. Harvard University Archives). Das Zitat wurde ins Deutsche übertragen.
- [70] W. E. Doering, E-Mail an J. I. Seeman, Cambridge, MA, 18. Mai **2005** (ins Deutsche übertragen).
- [71] R. Weller, Brief an R. B. Woodward, Lüneburg, Britische Zone, 24. Juli **1947** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.8, Frühe Themen, 1931–1960 (Hauptteil), 1931–1979 (einschließlich), Kasten 31, im Ordner Chinin [1942–1954]. Harvard University Archives).
- [72] R. B. Woodward, Brief an R. Weller, Cambridge, MA, 18. Dezember **1947** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.8, Frühe Themen, 1931–1960 (Hauptteil), 1931–1979 (einschließlich), Kasten 31, im Ordner Chinin [1942–1954]. Harvard University Archives).
- [73] R. Weller, Brief an R. B. Woodward, Lüneburg, 10. Februar **1948** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.8, Frühe Themen, 1931–1960 (Hauptteil), 1931–1979 (einschließlich), Kasten 31, im Ordner Chinin [1942–1954]. Harvard University Archives).
- [74] P. Rabe, Brief an R. B. Woodward, Hamburg, Deutschland, 19. Februar **1948** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.8, Frühe Themen, 1931–1960 (Hauptteil), 1931–1979 (einschließlich), Kasten 31, im Ordner Chinin [1942–1954]. Harvard University Archives).
- [75] R. B. Woodward, Brief an P. Rabe, Cambridge, MA, 16. März **1948** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.8, Frühe Themen, 1931–1960 (Hauptteil), 1931–1979 (einschließlich), Kasten 31, im Ordner Chinin [1942–1954]. Harvard University Archives).
- [76] R. Huisgen, E-Mail an J. I. Seeman, München, 24. Juli **2006** (ins Deutsche übertragen).
- [77] P. Rabe, K. Kindler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1939**, 72, 263–264.
- [78] M. Proštenik, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1943**, 26, 1965.
- [79] „My 132 Semesters of Chemistry Studies“: V. Prelog in *Profiles, Pathways and Dreams* (Hrsg.: J. I. Seeman), American Chemical Society, Washington, DC, **1991** (Zitat ins Deutsche übertragen).
- [80] G. Stork, E-Mail an J. I. Seeman, New York City, 27. Februar **2006** (ins Deutsche übertragen).
- [81] P. Rabe, R. Pasternack, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, 46, 1026–1032; P. Rabe, R. Pasternack, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, 46, 1032–1034.
- [82] P. Rabe, K. Kindler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1918**, 51, 1360–1365.
- [83] „The Chemistry of the Cinchona Alkaloids“: R. B. Turner, R. B. Woodward in *The Alkaloids. Chemistry and Physiology*, Vol. III (Hrsg.: R. H. F. Manske), Academic Press, New York, **1953**, S. 1–62 (Zitat ins Deutsche übertragen).
- [84] Anonymer Gutachter für *J. Am. Chem. Soc.* **1945** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.8 Frühe Themen, 1931–1960 (Hauptteil), 1931–1979 (einschließlich), Kasten 31, im Ordner Chininsynthesen – Verschiedenes & Schlussvarianten der Totalsynthese von Chinin). Harvard University Archives). Der Text wurde ins Deutsche übertragen.
- [85] G. B. Kauffman, *Chem. Educ.* **2005**, 10, 463–469.
- [86] G. B. Kauffman, *The Hexagon of Alpha Chi Sigma* **2001**, 92, 3.
- [87] E. Land, R. B. Woodward, Vereinbarung zwischen der Polaroid Corporation und R. B. Woodward, Cambridge, MA, 1. Juni **1942** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.6, Forschung 1935–1973, Kasten 7, im Ordner Polaroid Corporation 1942–1946, Harvard University Archives). Das Zitat wurde ins Deutsche übertragen.
- [88] E. Land, R. B. Woodward, Vereinbarung zwischen der Polaroid Corporation und R. B. Woodward, Cambridge, MA, 1. Juni **1944** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.6, Forschung 1935–1973, Kasten 7, im Ordner Polaroid Corporation 1942–1946, Harvard University Archives).

- [89] A. B. Lamb, E. H. Land, Brief an R. B. Woodward, Cambridge, MA, 13. April **1944** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.8 Frühe Themen, 1931–1960 (Hauptteil), 1931–1979 (einschließlich), Kasten 31, im Ordner Chinin [1942–1954]. Harvard University Archives). Das Zitat wurde ins Deutsche übertragen.
- [90] *A Survey of Antimalarial Drugs 1941–1945, Vol. 1–3* (Hrsg.: F. Y. Wiselogle), J. W. Edwards, Ann Arbor, MI, **1946**.
- [91] F. C. Whitmore, Brief an H. N. Davis, Cleveland, OH, 16. Mai **1944** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.8 Frühe Themen, 1931–1960 (Hauptteil), 1931–1979 (einschließlich), Kasten 31, im Ordner Chinin [1942–1954]. Harvard University Archives).
- [92] R. B. Woodward, Briefe an mehrere chemische und pharmazeutische Unternehmen in den USA, Cambridge, MA, **1944** und **1945** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.8 Frühe Themen, 1931–1960 (Hauptteil), 1931–1979 (einschließlich), Kasten 31, im Ordner Chinin [1942–1954]. Harvard University Archives).
- [93] Briefe chemischer und pharmazeutischer Unternehmen in den USA an R. B. Woodward, Cambridge, MA, **1944** und **1945** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.8 Frühe Themen, 1931–1960 (Hauptteil), 1931–1979 (einschließlich), Kasten 31, im Ordner Chinin [1942–1954]. Harvard University Archives).
- [94] J. I. Seeman, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [95] R. B. Woodward, Brief an I. Bram, Philadelphia, PA, 23. Februar **1945** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.8 Frühe Themen, 1931–1960 (Hauptteil), 1931–1979 (einschließlich), Kasten 31, im Ordner Chinin [1942–1954]. Harvard University Archives). Die Zitate wurden ins Deutsche übertragen.
- [96] W. Nagy, Brief R. B. Woodward, Indien, 3. Februar **1945** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.8 Frühe Themen, 1931–1960 (Hauptteil), 1931–1979 (einschließlich), Kasten 31, im Ordner Chinin [1942–1954]. Harvard University Archives).
- [97] I. Bram, Brief an R. B. Woodward, Philadelphia, PA, 7. Dezember **1944** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.8 Frühe Themen, 1931–1960 (Hauptteil), 1931–1979 (einschließlich), Kasten 31, im Ordner Chinin [1942–1954]. Harvard University Archives).
- [98] M. R. Uskoković, J. Gutzwiller, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 204–205.
- [99] M. R. Uskoković, J. Gutzwiller, T. Henderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 203–204.
- [100] T. Imanishi, T. Inoue, Y. Wada, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 1925.
- [101] T. Imanishi, T. Inoue, Y. Wada, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 1551.
- [102] P. Le Couteur, J. Burreson, *Napoleon's Buttons. How 17 Molecules Changed History*, J. P. Tarcher/Putnam, New York, **2003** (Zitat ins Deutsche übertragen).
- [103] G. Stork, Brief an R. B. Woodward, Madison, WI, 19. September **1944** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.10 Themenordner Department und Universität, Kasten 5, im Ordner Korrespondenz – chemisch, 1942–1949. Harvard University Archives). Das Zitat wurde ins Deutsche übertragen.
- [104] „The Cinchona Alkaloids“: M. R. Uskoković, G. Grethe in *The Alkaloids. Chemistry and Physiology, Vol. XIV* (Hrsg.: R. H. F. Manske), Academic Press, New York, **1973**, S. 181–225.
- [105] „The Cinchona Alkaloids“: G. Grethe, M. R. Uskoković in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 23, Part 4* (Hrsg.: J. E. Sexton), Wiley-Interscience, New York, **1983**, S. 279.
- [106] F. Eiden, *Pharm. Unserer Zeit* **1998**, 27, 257–271.
- [107] F. Eiden, *Pharm. Unserer Zeit* **1999**, 28, 11–20.
- [108] F. Eiden, *Pharm. Unserer Zeit* **1999**, 28, 74–86.
- [109] P. Rabe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 350, 180–203.
- [110] P. Rabe, E. Ackermann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, 40, 2016–2017.
- [111] P. Rabe, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, 40, 2013–2015.
- [112] P. Rabe, W. Schuler, H. E. Voss, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1943**, 76, 318–321.
- [113] P. Rabe, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1941**, 74, 725–728.
- [114] P. Rabe, K. Dussel, R. Teske-Guttmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 561, 159–163.
- [115] H. Albers, W. Hochstätter, *Chem. Ber.* **1966**, 100, XCI–CXI.
- [116] W. Klie, H. Oelschlager, *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **1956**, 289/61, 133.
- [117] H. Oelschlager, *Mitt. Dtsch. Pharm. Ges. Pharm. Ges. DDR* **1968**, 38, Suppl. 1–3.
- [118] *Die Fächer Mathematik, Physik und Chemie an der Philosophischen Fakultät zu Innsbruck bis 1945* (Hrsg.: F. Huter), Kommissionsverlag der Österreichischen Kommissionsbuchhandlung, Innsbruck, **1971**.
- [119] J. Gutzwiller, M. Uskoković, *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 1494–1503 (Zitat ins Deutsche übertragen).
- [120] R. B. Woodward, N. L. Wendler, F. J. Brutschy, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 1425–1429 (Zitat ins Deutsche übertragen).
- [121] P. Rabe, E. Kuliga, O. Marschall, W. Naumann, W. F. Russell, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1910**, 373, 85–120.
- [122] *Chem. Abstr.* **1939**, 33, 3385.
- [123] P. Rabe, W. Huntenburg, A. Schultze, G. Volger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, 64, 2487–2500.
- [124] M. Rouhi, *Chem. Eng. News* **2001**, 79(19), 54–56.
- [125] M. Rouhi, E-Mail an J. I. Seeman, Washington, D.C., 23. Februar **2005** (ins Deutsche übertragen).
- [126] M. Uskoković im Interview mit M. Rouhi, Washington, D.C., 1. April **2001** (Zitat ins Deutsche übertragen).
- [127] G. Grethe, H. L. Lee, T. Mitt, M. R. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 581–588.
- [128] M. Rouhi, E-Mail an J. I. Seeman, Washington, D.C., 22. Februar **2006**.
- [129] M. R. Uskoković, E-Mail an J. I. Seeman, 27. Februar **2006** (ins Deutsche übertragen).
- [130] M. R. Uskoković, E-Mail an J. I. Seeman, 24. Oktober **2005**.
- [131] M. R. Uskoković, T. Henderson, C. Reese, H. L. Lee, G. Grethe, J. Gutzwiller, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 571–576 (Zitat ins Deutsche übertragen).
- [132] G. Grethe, H. L. Lee, T. Mitt, M. R. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5904–5906.
- [133] J. B. Tingle, *Chem. Abstr.* **1911**, 5, 3576.
- [134] In ihrem Aufsatz „Die Jagd auf Chinin: Etappenerfolge und Gesamtsiege“ (Zitat [12]), merken auch Kaufman und Ruveda an, dass Rabe 1911 HOBr verwendete (Schema 6A), während in Wirklichkeit NaOBr das Reagens war.
- [135] P. Rabe, *Z. Angew. Chem.* **1913**, 26, 543.
- [136] A. Kaufmann, M. Huber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, 46, 2913–2924.
- [137] A. Kaufmann, P. Haensler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1917**, 50, 702–705.
- [138] R. Ludwiczakówna, *Roczn. Chem.* **1948**, 22, 138.
- [139] R. Ludwiczakówna, *Chem. Abstr.* **1949**, 44, 7628.
- [140] P. Rabe, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, 41, 62–70.
- [141] G. Stork, E-Mail an J. I. Seeman, New York, NY, 5. Januar **2005** (ins Deutsche übertragen).
- [142] G. Stork, E-Mail an J. I. Seeman, New York, NY, 30. April **2004** (ins Deutsche übertragen).
- [143] S. A. Snyder, E-Mail an J. I. Seeman, Cambridge, MA, 8. Dezember **2004** (ins Deutsche übertragen).
- [144] R. B. Woodward, A. F. Clifford, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2727–2729.
- [145] R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 1123–1126.

- [146] R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 72–75.
- [147] R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 76–77.
- [148] L. F. Fieser, M. Fieser, *Steroids*, Reinhold, New York, **1959**.
- [149] Y. Kobayashi, Brief an R. B. Woodward, Tokio, Japan, 30. November **1948** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.8 Frühe Themen, 1931–1960 (Hauptteil), 1931–1979 (einschließlich), Kasten 31, im Ordner Chinin [1942–1954]. Harvard University Archives). Das Zitat wurde ins Deutsche übertragen.
- [150] R. B. Woodward, Brief an Y. Kobayashi, Cambridge, MA, 16. Februar **1949** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.8 Frühe Themen, 1931–1960 (Hauptteil), 1931–1979 (einschließlich), Kasten 31, im Ordner Chinin [1942–1954]. Harvard University Archives). Das Zitat wurde ins Deutsche übertragen.
- [151] G. Stork, S. M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1053–1057.
- [152] „Robert Burns Woodward: Scientist, Colleague, Friend“: F. Westheimer in *Robert Burns Woodward. Architect and Artist in the World of Molecules* (Hrsg.: O. T. Benfey, P. J. T. Morris), Chemical Heritage Foundation, Philadelphia, **2001**, S. 13–20 (Zitat ins Deutsche übertragen).
- [153] „The Right Place at the Right Time“: J. D. Roberts in *Profiles, Pathways and Dreams* (Hrsg.: J. I. Seeman), American Chemical Society, Washington, DC, **1990** (Zitat ins Deutsche übertragen).
- [154] W. E. Doering im Interview mit J. I. Seeman, Cambridge, MA, 29. September und 1. Oktober **2005** (ins Deutsche übertragen).
- [155] V. Prelog im Interview mit T. Koeppl in Zürich, Schweiz, 17. Januar **1984**, Chemical Heritage Foundation, Philadelphia, Oral History Transcript #0038 (ins Deutsche übertragen).
- [156] W. v. E. Doering im Interview mit J. J. Bohning in Philadelphia, PA, und Cambridge, MA, 9. November **1990** und 29. Mai **1991** Chemical Heritage Foundation, Philadelphia, Oral History Transcript #0085 (ins Deutsche übertragen).
- [157] W. v. E. Doering, Laborjournale New York, **1944** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.8 Frühe Themen, 1931–1960 (Hauptteil), 1931–1979 (einschließlich), Kasten 31, im Ordner Chininsynthese – Forschungsunterlagen. Harvard University Archives).
- [158] L. Pauling, Brief an R. B. Woodward, Pasadena, CA, 21. Juli **1942** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.10 Themenordner Department und Universität, Kasten 5, im Ordner Korrespondenz – chemisch, 1942–1949]. Harvard University Archives). Das Zitat wurde ins Deutsche übertragen.
- [159] R. B. Woodward, Brief an L. Pauling, Cambridge, MA, 3. August **1942** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.10 Themenordner Department und Universität, Kasten 5, im Ordner Korrespondenz – chemisch, 1942–1949]. Harvard University Archives). Die Zitate wurden ins Deutsche übertragen.
- [160] L. Pauling, Brief an R. B. Woodward, Pasadena, CA, 5. Oktober **1942** (Harvard University. Dokumente von Robert B. Woodward. HUGFP 68.10 Themenordner Department und Universität, Kasten 5, im Ordner Korrespondenz – chemisch, 1942–1949]. Harvard University Archives).
- [161] A. Eschenmoser, E-Mail an J. I. Seeman, San Diego, CA, 3. April **2006** (ins Deutsche übertragen).
- [162] A. Eschenmoser, E-Mail an J. I. Seeman, Zürich, Schweiz, 23. Januar **2005** (ins Deutsche übertragen).
- [163] P. Rabe, K. Kindler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, *52b*, 1842–1850.
- [164] „Synthetic Vitamin B₁₂“: R. B. Woodward in *Vitamin B₁₂* (Hrsg.: B. Zagalak, W. Friedrich), Walter de Gruyter, Berlin, **1979**, S. 37–87 (Zitate ins Deutsche übertragen).
- [165] M. E. Bowden, T. Benfey, *Robert Burns Woodward and the Art of Organic Synthesis*, Chemical Heritage Foundation, Philadelphia, PA, **1992**.
- [166] M. Wuonola, Telefongespräch mit J. I. Seeman, Richmond, VA, 1. Juni **2004** (ins Deutsche übertragen).
- [167] „Recent Advances in the Chemistry of Natural Products“: R. B. Woodward in *Frontiers of Bioorganic Chemistry and Molecular Biology*, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, **1979**, S. 39–58.
- [168] „Fritz Goro, 85, Photographer; Recorded Science Advances“: Anonym, *The New York Times* (New York), 19. Dezember **1986**, <http://query.nytimes.com/gst/fullpage.html?res=9A0DE4D91F3CF93AA25751C1A960948260>, Zugriff am 9. August 2006.
- [169] F. Goro, T. Goreau, P. Goreau, S. Goreau, S. J. Gould, *On the Nature of Things: The Scientific Photography of Fritz Goro*, Aperture, New York, **1993**.
- [170] D. S. Tarbell, *Chem. Eng. News* **1976**, *54* (6. April), 110–123 (Zitat ins Deutsche übertragen).
- [171] J. I. Seeman, E-Mail an G. Stork, Richmond, VA, 7. Februar **2005** (ins Deutsche übertragen).
- [172] G. Stork, E-Mail an J. I. Seeman, New York, 8. Februar **2005** (ins Deutsche übertragen).
- [173] American Chemical Society, The Chemist's Code of Conduct, <http://www.chemistry.org/portal/a/c/s/1/acsdisplay.html?DOC=membership%5Cconduct.html>, Zugriff am 7. August **2006** (ins Deutsche übertragen).
- [174] C. Woodward, E-Mail an J. I. Seeman, Cambridge, MA, 24. Oktober **2005**.