

# Hugo (Ugo) Schiff, Schiff-Basen und hundert Jahre $\beta$ -Lactam-Synthese\*\*

Thomas T. Tidwell\*

$\beta$ -Lactame · Chemiegeschichte · Ketene · Schiff, Hugo · Schiff-Basen

Professor George A. Olah  
zum 80. Geburtstag gewidmet

## Hugo Schiff: von Deutschland nach Italien

Schiff-Basen (Imine) sind eine der wichtigsten Klassen organischer Verbindungen.<sup>[1]</sup> Sie sind unter anderem als Synthesezwischenstufen oder in der Koordinationschemie weit verbreitet,<sup>[1f,g]</sup> und ihre Chemie wird in jedem Organik-Lehrbuch behandelt. Auch die Schiff'sche Probe ist vielen ein Begriff, wer aber war Schiff? Viele der Wegbereiter der organischen Chemie im 19. Jahrhundert sind uns wohlvertraut, jedoch ist der Entdecker dieser Verbindungen heute fast vergessen, zumindest außerhalb seines ehemaligen Instituts an der Universität von Florenz in Italien, das heute seinen Namen trägt. Hugo Schiff (1834–1915), geboren in Frankfurt am Main und daselbst aufgewachsen in der damals pulsierenden jüdischen Gemeinde, war vor einhundert Jahren ein berühmter Chemiker, über dessen Tod weithin berichtet wurde.<sup>[2]</sup> Er studierte in Göttingen bei Friedrich

Wöhler, berühmt für die Synthese von Harnstoff, und promovierte 1857 „Ueber einige Naphtyl- und Phenyl-Derivate“. Seine Doktorarbeit umfasste Untersuchungen zur Chemie des Anilins,<sup>[3a]</sup> was ihm wichtige Erfahrungen für seine späteren Arbeiten über die Schiff-Basen verschaffte.

Europa erlebte in den Nachwehen der Revolutionen von 1848/49 eine ungestüme Zeit, und Schiff war an den damaligen Geschehnissen aktiv beteiligt. So wird berichtet, dass er mit Karl Marx (1818–1883) und Friedrich Engels (1820–1895) im Briefwechsel stand.<sup>[2e]</sup> Marx veröffentlichte sein *Kommunistisches Manifest* im Jahr 1848 und zog 1849 weg von Deutschland nach London, während seine Anhänger verfolgt oder gar ins Gefängnis gebracht wurden. Schiff fand es wegen seiner „eher fortschrittlichen politischen Ansichten“<sup>[2e]</sup> ratsam, 1857 in die Schweiz zu emigrieren, wo er als Privatdozent an der Uni-

versität Bern unterkam. Im Jahr 1863 folgte er seinem Bruder Moritz Schiff (1823–1892) nach Italien, wo dieser, nachdem man ihm eine Anstellung in Hannover wegen seines Dienstes als Feldchirurg auf Seiten der Badischen Revolutionäre 1848 abgeschlagen hatte, als Physiologe in Florenz zu Bekanntheit gelangt war.

Schiff verbrachte den Rest seiner langen Laufbahn in Italien, wo er bis 1915, seinem Todesjahr, forschte und lehrte (Abbildung 1). Trotz seines „schroffen und abweisenden Äußeren“ war er ein Mann, der „den sanftmütigsten Idealen nachhing“ (Abbildung 2).<sup>[2b]</sup>

## Schiff-Basen

In Italien erlangte Schiff zunächst eine Anstellung in Pisa, wo er 1864 die Reaktion von Anilin mit Aldehyden wie Acetaldehyd, Valeraldehyd, Benzaldehyd,

[\*] Prof. T. T. Tidwell  
Department of Chemistry  
University of Toronto  
Toronto, ON M5S 3H6 (Kanada)  
Fax: (+1) 416-978-5325  
E-Mail: ttidwell@chem.utoronto.ca  
Homepage: [http://www.chem.utoronto.ca/peoples/faculty\\_profile.php?id=69](http://www.chem.utoronto.ca/peoples/faculty_profile.php?id=69)

[\*\*] Ich danke Prof. Antonio Guarna, Prof. Adolfo Franchi (Department für Organische Chemie „Ugo Schiff“, Universität Florenz) und Prof. Daniel Rabinovich (Charlotte, North Carolina) für hilfreiche Anmerkungen und das zur Verfügung gestellte Material sowie John Blunden-Ellis (Manchester), Prof. Michael D. Gordin (Princeton) und Prof. Dieter Lenoir (München). Dem Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada danke ich für finanzielle Unterstützung.



Abbildung 1. Hugo Schiff in der Vorlesung, 24. April 1915.

$$2N \begin{pmatrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{H} \\ \text{H} \end{pmatrix} + \text{C}_x\text{H}_y\Theta = N_2 \begin{pmatrix} \text{C}_6\text{H}_y'' \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{H}_2 \end{pmatrix} + \text{H}_2\Theta$$

$$2N \begin{pmatrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{H} \\ \text{H} \end{pmatrix} + 2\text{C}_x\text{H}_y\Theta = N_2 \begin{pmatrix} \text{C}_6\text{H}_y'' \\ \text{C}_6\text{H}_y'' \\ 2\text{C}_6\text{H}_5 \end{pmatrix} + 2\text{H}_2\Theta.$$

A black and white portrait of a man with a full, dark beard and mustache. He has long, dark hair and is looking slightly to his right. He is wearing a dark suit jacket over a white shirt and a dark bow tie. The background is dark and indistinct.

1033

chemischer Konzepte, die unserem heutigen Kenntnisstand bald sehr nahe kamen.

Es wird berichtet, dass man sich nach der ersten Vortragssitzung zu einem Bankett im großen Saal des Museums zusammenfand, auf dem es, wie wohl nicht im Versamlungsprogramm verzeichnet, nicht weniger wissenschaftlich und gehaltvoll zuzug.<sup>[4b]</sup> Diese Zusammenkunft schuf eine gesellige Tradition für künftige Kongresse, die bis heute fortwährt. Schiff hatte also am Anfang seiner Laufbahn bereits enge Kontakte mit vielen der führenden Chemiker knüpfen können, und er sollte später, zusammen mit William Odling (1829–1921; Professor in Oxford, Präsident der Chemischen Gesellschaft Londons und 1864 Urheber eines frühen Periodensystems), einer der letzten noch lebenden Teilnehmer dieses epochalen Ereignisses sein.

### Schiff in Florenz

Im Alter von dreißig Jahren galt Schiff als renommierter Wissenschaftler, der es auf mehr als 50 Veröffentlichungen gebracht hatte. In einer lautstarken Debatte attackierte er A. W. Hofmann in London über die Bildung und Zusammensetzung der Anilinfarbstoffe, was Hofmann letztlich zu wichtigen Entdeckungen im Bereich der Phenylamine anspornte.<sup>[6]</sup>

Nach einem kurzen Aufenthalt in Pisa (1863–1864) gelangte Schiff nach Florenz, wo er Chemie am dortigen Museum für Naturgeschichte unterrichtete (1864–1876) und, zusammen mit Cannizzaro und anderen namhaften italienischen Chemikern, die *Gazzetta Chimica Italiana* gründete (1870) (Abbildung 5). Die *Gazzetta* war über 120 Jahre lang das wichtigste italienische Chemiefachblatt, bevor sie in den beiden *European Journals* aufging. Im Jahr 1877 wurde er Professor für allgemeine Chemie in Turin, kehrte aber 1879 nach Florenz an das „Institut für Höhere Studien und Spezialausbildung“ zurück (ab 1924 Universität Florenz).<sup>[2b]</sup> Schiff blieb ein überaus produktiver Forscher, der über einen Zeitraum von über 60 Jahren mehr als 300 Schriften zur organischen, anorganischen, physikalischen, biologischen und angewandten Chemie

*In memoria*  
Il dì 20 Settembre 1870.  
mentre suonarono le campane per la  
Occupazione di Roma.  
e poi il 29 settembre  
fu fondato  
In questo Laboratorio di Chimica  
(Via Romana 18)  
*La Gazzetta Chimica Italiana*.  
presenti: Prof. Stan. Cannizzaro  
Franc. Selmi  
Raf. Capinari  
Ugo Schiff  
Luigi Gatta  
e gli aiuti: Em. Righi e  
Stef. Guarecchi

Abbildung 5. Gründungsurkunde der *Gazzetta Chimica Italiana*, 1870. Wiedergabe mit Genehmigung der Universität Florenz.

veröffentlichte, die er in Deutsch, Italienisch oder Französisch und, was seinerzeit durchaus Praxis war, auch in zwei Sprachen verfasste.

Schiff blieb seinen freidenkerischen Ansichten treu, und er gehörte 1894 zu den Mitbegründern der sozialistischen Zeitung *L'Avanti*, die noch heute erscheint. Cannizzaro, der dem Vernehmen nach das feurige Temperament der Sizilianer besaß, hatte ganz ähnliche Anschauungen, war aktiv an der Rebellion gegen das neapolitanische Königshaus 1847–1849 beteiligt und schloss sich 1860 in Palermo den Truppen Garibaldis an. Auch Mendelejew galt als politisch progressiv – so trat er 1893 von seinem Professorenamt an der Universität von St. Petersburg zurück, nachdem man ihm seiner offenen Sympathie für studentische Unruhen wegen einen Verweis erteilt hatte, und er wurde nie in die Russische Akademie der Wissenschaften aufgenommen.

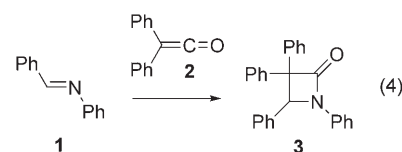
### 100 Jahre $\beta$ -Lactam-Synthese durch [2+2]-Cycloaddition

Eine neue und wichtige Anwendung von Iminen ergab sich unmittelbar aus der 1905 gelungenen Isolierung von Diphenylketen (**2**), das das erste Keten überhaupt war.<sup>[7a]</sup> Hermann Staudinger (Abbildung 6) fand 1907, dass **2** mit Schiff-Basen wie **1** durch [2+2]-Cycloaddition reagiert,<sup>[7b]</sup> und er erzeugte auf



Abbildung 6. Hermann Staudinger (1881–1965). Wiedergabe mit Genehmigung der ETH Zürich.

diese Weise das erste synthetische  $\beta$ -Lactam **3** [Gl. (4)]. Derselbe Bericht enthielt auch die Synthesen von  $\beta$ -Lac-

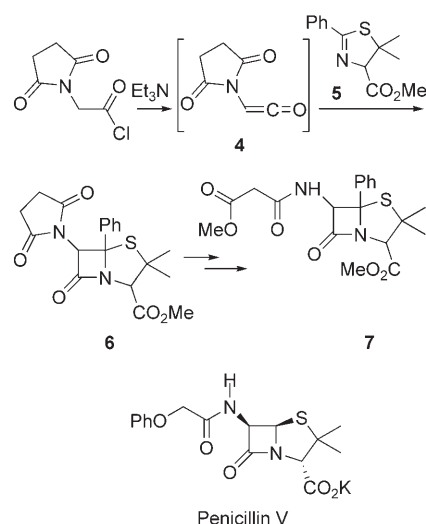


tonen und Cyclobutanonen und leitete damit die Erforschung der Cycloadditionsreaktionen ein – 20 Jahre vor der Entdeckung der Diels-Alder-Reaktion.

Die Reaktion von Iminen mit Ketenen zu  $\beta$ -Lactamen wurde vor 100 Jahren entdeckt, lange bevor man ihre Bedeutung für die medizinische Chemie erkannte. War sie zunächst eine kaum zu gebrauchende Laborkuriosität, so änderte sich dies mit der Entdeckung des Penicillins schlagartig.<sup>[8]</sup> Nachdem die antibiotische Wirkung des Penicillins erkannt worden war, nahm man enorme Anstrengungen auf sich, um große Mengen dieses Wundermittels zu gewinnen und, in der Hoffnung auf die Entwicklung einer Synthese im Labor, seine Struktur herzuleiten.<sup>[8,9]</sup> Ein entscheidender Beleg für die  $\beta$ -Lactam-Struktur des Penicillins gelang R. B. Woodward, der erkannte, dass die Bil-



dung der gespannten nichtplanaren bicyclischen  $\beta$ -Lactam-Gruppierung durch gewöhnliche Amidkonjugation gehindert und das  $\beta$ -Lactam reaktiver war als normale offenkettige Amide und dass außerdem die normale IR-Absorption der Amidgruppe bei  $1670\text{ cm}^{-1}$  nach  $1728\text{ cm}^{-1}$  verschoben war.<sup>[8c]</sup> Das erste synthetische Penicillin **7** (als ein Penam klassifiziert) wurde im Jahr 1950 durch [2+2]-Cycloaddition des Imins **5** mit dem Keten **4** hergestellt (Schema 1),<sup>[9a]</sup> während das Kaliumsalz des optisch aktiven natürlichen Penicillin V erstmals 1957 synthetisiert wurde.<sup>[9b]</sup> Die in der Folge rasch aufblühenden Studien auf dem Gebiet der  $\beta$ -Lactame halten bis heute unvermindert an und sind bestens dokumentiert.<sup>[9c-e]</sup>



**Schema 1.** Synthese von 9-Phenylpenicillin (**7**)<sup>[9a]</sup> sowie das Kaliumsalz von natürlichem Penicillin V.

Die Synthese und Strukturbestimmung der ersten Imine durch Schiff im Jahr 1864 war ein wichtiges Ereignis in den Anfangszeiten der modernen Chemie. Das Resultat dieser Arbeiten war eine neue Familie reaktiver organischer Verbindungen von enormem Nutzen, einschließlich der damals nicht vorauszusehenden Anwendung in der Synthese der  $\beta$ -Lactame. Das Potenzial der Schiff-Basen ist indes noch längst nicht ausgereizt und bietet Chemikern unendliche Möglichkeiten, ihren Erfindungsreichtum auszuschöpfen.

## Ein in Vergessenheit geratener Mann?

Schiff führte ein ereignisreiches, schillerndes Leben, jedoch erinnert man sich außerhalb Italiens heute kaum noch an ihn. Beispielsweise fehlt er in einer Reihe jüngerer Nachschlagewerke,<sup>[10]</sup> einschließlich *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis* (2005),<sup>[10a]</sup> das Namenreaktionen oder -reagentien für 55 andere Chemiker auflistet, deren Nachname mit dem Buchstaben S beginnt. Die in Deutschland erschienenen Nachrufe verzichteten auf ein Konterfei Schiffs<sup>[2a,d]</sup> und fielen deutlich knapper aus als in englischsprachigen Publikationen.<sup>[2b,c]</sup> Ein Grund könnte die Kriegserklärung Italiens gegen Deutschlands Verbündeten Österreich-Ungarn am 24. Mai 1915 gewesen sein. In Italien selbst sind das Leben und die Leistungen Schiffs breit gewürdigt worden, doch außerhalb Italiens wurde er kaum anerkannt.

Der Lebensweg Schiffs kann mit dem Carl Schorlemmers (1834–1892) verglichen werden,<sup>[11]</sup> der im gleichen Jahr geboren wurde (Abbildung 7). Schorlemmer studierte in Gießen und war ebenfalls dem Marxismus zugetan. Im Jahr 1859 übersiedelte er nach England, wo er 1874 in Manchester Professor für organische Chemie wurde und eine erfolgreiche Laufbahn bestritt. Wie auch Schiff befasste er sich mit den Anilinfarbstoffen, einem zu jener Zeit

wichtigen Forschungsgebiet.<sup>[11k]</sup> Schorlemmer war aktiver Marxist – man nannte ihn den „Den Roten Chemiker“<sup>[11e]</sup> – und Gegenstand zahlreicher biographischer Artikel,<sup>[11]</sup> nicht nur in Deutschland,<sup>[11a]</sup> sondern auch in Großbritannien,<sup>[11b-e]</sup> den ehemals kommunistischen Staaten Europas<sup>[11f-j]</sup> und in China.<sup>[11i]</sup> Das 1895 gegründete organisch-chemische Laboratorium in Manchester wurde nach ihm benannt, so wie später zu DDR-Zeiten die Technische Hochschule Leuna-Merseburg, auf deren Gelände ihm sogar ein Denkmal aufgestellt wurde. Als Forscher war Schorlemmer weniger produktiv als Schiff, und die Anerkennung, die ihm zuteil wurde, dürfte er nicht nur seinen Qualitäten als Chemiker zu verdanken haben, sondern auch seiner Stellung in England, die ihm mehr Aufmerksamkeit sicherte als Schiff sie in Italien erhielt, sowie seinem Ruf als enger Vertrauter von Marx und Engels.

Etliche Generationen von Chemikern sind seither gekommen und gegangen, und die Erinnerungen an Schiff sind verblasst. Die Schiff-Basen haben sich tief in unser chemisches Vokabular eingepreßt, und ihr Entdecker sollte es gleichermaßen verdienen, dass man sich an ihn erinnert. Zufällig ist erst kürzlich eine biographische Abhandlung Schiffs erschienen,<sup>[12]</sup> doch dies in einem Blatt, das sich zur Ehrung von Wissenschaftlern herausgegebenen Briefmarken widmet. Eine Briefmarke mit dem



**Abbildung 7.** Carl Schorlemmer (1834–1892). Wiedergabe mit Genehmigung der GDCh.



**Abbildung 8.** Poststempel mit Iminstruktur. Wiedergabe mit Genehmigung von Prof. Adolfo Franchi.

Konterfei Schiffs gibt es nicht, immerhin aber zierte die Iminstruktur einen Poststempel (Abbildung 8).<sup>[12]</sup> Dies sind nur kleine Gesten, aber sie können helfen, uns einen bemerkenswerten Menschen in Erinnerung zu bringen.

Online veröffentlicht am 19. November 2007

- [1] a) *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, **1970**; b) G. Tennant in *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: I. O. Sutherland), Pergamon, Oxford, **1979**, Kap. 8, S. 385–590; c) J. K. Whitesell in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 6 (Hrsg.: E. Winterfeldt), Pergamon, Oxford, **1991**, Kap. 4.1, S. 703–732; d) G. M. Robertson in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Vol. 3 (Hrsg.: G. Pattenden), Pergamon, Oxford, **1995**, Kap. 10, S. 403–423; e) S. Pawlenko in *Methoden der Organische Chemie (Houben-Weyl)*, Vol. E14b, Part 1 (Hrsg.: D. Klamann, H. Hagemann), Thieme, Stuttgart, **1980**, S. 222–281; f) R. H. Holm, G. W. Everett, Jr., A. Chakravorty, *Prog. Inorg. Chem.* **1966**, 7, 83–214; g) P. A. Vigato, S. Tamburini, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 1717–2128.
- [2] a) *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, 48, 1566–1567; b) M. Betti, *J. Chem. Soc.* **1916**, 109, 424–428; c) W. McPherson, *Science* **1916**, 43, 921–922; d) *Chem. Z.* **1916**, 40, 37–38. e) G. Anichini, *La Nazione*, Florenz, **1915**, 9. Sept., S. 3.
- [3] a) *Chem. Zentralbl.* **1857**, 2, 185–189; b) H. Schiff, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1864**, 131, 118–119; c) U. Schiff, *Giornale di Scienze Naturali ed Economiche*, Vol. II, Palermo, **1867**, S. 1–59; d) H. Schiff, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1866**, 140, 92–137; e) R. L. Shriner, C. K. F. Hermann, T. C. Morrill, R. C. Fuson, *The Systematic Identification of Organic Compounds*, Wiley, New York, **2004**, S. 284–286; f) A. Kekulé, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, Ferdinand Enke, Erlangen, **1866**.
- [4] a) A. J. Ihde, *The Development of Modern Chemistry*, Harper and Row, New York, **1964**, S. 226–230; b) H. Hartley, *Studies in the History of Chemistry*, Clarendon Press, Oxford, **1971**, S. 185–194; c) M. Laing, *Educ. Chem.* **1995**, 151–153; d) J. Hudson, *The History of Chemistry*, MacMillan, New York, **1992**, S. 122–137; e) E. v. Meyer, *J. Prakt. Chem.* **1911**, 83, 182–189; f) C. deMilt, *J. Chem. Educ.* **1951**, 28, 421–425; g) C. deMilt, *Chymia* **1948**, 1, 153–169; h) J. H. S. Green, *Proc. Chem. Soc.* **1960**, 329–332; i) R. Anschütz, *August Kekulé*, Bd. I, Verlag Chemie, Berlin, **1929**, S. 203; j) Mendeléeff, *J. Chem. Soc. Trans.* **1889**, 55, 634–656; ein Essay über Mendelejew: M. D. Gordin, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2814–2821; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2758–2765.
- [5] a) S. Cannizzaro, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1853**, 88, 129–130; b) eine kurze Abhandlung dieser Schrift: G. B. Kauffman, *J. Chem. Educ.* **1991**, 68, A266.
- [6] a) A. S. Travis, *The Rainbow Makers*, Associated University Presses, London, **1993**; b) A. W. Hofmann, *Proc. R. Soc. London* **1864**, 13, 341–347.
- [7] a) H. Staudinger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38, 1735–1739; b) H. Staudinger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 356, 51–123.
- [8] a) J. C. Sheehan, *The Enchanted Ring: The Untold Story of Penicillin*, MIT Press, Cambridge, **1982**; b) K. Brown, *Penicillin Man: Alexander Fleming and the Antibiotic Revolution*, Sutton, London, **2004**; c) R. B. Woodward, J. R. Johnson, R. Robinson, *The Chemistry of Penicillin* (Hrsg.: H. T. Clarke, J. R. Johnson, R. Robinson), Princeton University Press, Princeton, **1949**, Kap. 15, S. 440–454.
- [9] a) J. C. Sheehan, E. L. Buhle, E. J. Corey, G. D. Laubach, J. J. Ryan, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3828–3829; b) J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1262–1263; c) C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3223–3235; d) C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 1837–1872; e) C. Palomo, J. M. Aizpurua, *Science of Synthesis (Houben-Weyl)*, Vol. 23.6 (Hrsg.: D. Bellus, R. Danheiser), Thieme, Stuttgart, **2006**.
- [10] a) B. P. Mundy, M. G. Ellerd, F. G. Favaloro, Jr., *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley Interscience, New York, **2005**; b) L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, Amsterdam, **2005**; c) *Nostrand's Encyclopedia of Chemistry*, 5. Aufl. (Hrsg.: G. D. Cosidine), Wiley-Interscience, New York, **2005**; d) A. Nickon, E. F. Silversmith, *Organic Chemistry: the Name Game*, Pergamon, New York, **1987**; e) A. R. Surrey, *Name Reactions in Organic Chemistry*, 2. Aufl., Academic Press, New York, **1961**.
- [11] a) A. Spiegel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1892**, 25, 1107–1123; b) H. E. Roscoe, *Nature* **1892**, 46, 394–395; c) H. B. Dixon, *Mem. Lit. Philos. Soc. Manchester* **1893**, 7(4), 191–198; d) *J. Chem. Soc.* **1893**, 63, 756–763; e) T. Benfey, T. Travis, *Chem. Ind.* **1992**, 12, 441–444; f) C. Duschek, *Z. Chem.* **1984**, 24, 313–325; g) W. Pritzkow, *Z. Chem.* **1980**, 20, 277–283; h) G. D. Hal'pern, *Vestn. Akad. Nauk SSSR* **1942**, 12, 79–82; i) K. Heinig, *Carl Schorlemmer*, Teubner, Leipzig, **1974**; j) J.-X. Pan, *Huaxue Tongbao* **1976**, 41–49 [*Chem. Abstr.* **1976**, 84, 163588]; k) R. S. Dale, C. Schorlemmer, *J. Chem. Soc.* **1873**, 26, 434–444.
- [12] A. Franchi, *Philatelia Chim. Phys.* **2007**, 29, 106–124.