

‘Meister, wie geht’s dem Werke?’

Rolf Scheffold, Institut für organische Chemie, Universität Bern, Switzerland

‘Meister, wie geht’s dem Werke?’, – schon ein Drittel Jahrhundert ist es her, als ein noch grüner Doktorand der ETH von seinem Chef mit eben diesen Worten angesprochen wurde. Ich weiss noch, wie beim Wort – *Meister* – leiser Stolz aufkeimte, ist doch jede, auch noch so kleine Anerkennung Labsal für junge Menschen – wäre es auch für Ältere.

Dazu muss man jedoch wissen, dass unser Doktorvater, Privatdozent Dr. *Albert Eschenmoser*, sich gelegentlich gerne sibyllinisch auszudrücken pflegte. Wie mich die Lektüre in *Fierz-David’s* Buch über ‘Die Entwicklungsgeschichte der Chemie’ denn auch belehrte, kann die Grussformel – ‘Meister’, wie geht’s dem Werke’ – durchaus auch anders interpretiert werden.

In dem Traktat ‘*De Alchemia*’, welches dem *Albertus Magnus* zugeschrieben wird und 1651 gedruckt erschien, sind die Anforderungen an den angehenden Alchemisten beschrieben. Neben der Bedingung, dass er besonnen, geduldig, fleissig, reich und ausdauernd bis zum Ende sei, heisst es wörtlich:

‘Vor allem aber muss er jede Verbindung mit Fürsten und Grossen vermeiden, denn – wenn du das Unglück hast, dich bei ihnen einzuführen, so werden sie nicht aufhören dich zu fragen: ‘Nun Meister, wie geht’s dem Werke? Wann werden wir endlich etwas Gutes sehen?’ Und in ihrer Ungeduld nach dem Ziel werden sie dich Schelm und Nichtsnutz schelten und dir tausenderlei Unannehmlichkeiten bereiten. Und wenn du das Ziel nicht erreichst, so bekommst du ihren ganzen Zorn zu spüren. Erreichst du aber das Ziel, so behalten sie dich in ewiger Gefangenschaft, um dich für ihren Gewinn arbeiten zu lassen.’

Soweit das Zitat und die aus dem Mittelalter herüberklingende Mahnung. Nicht aber so die Wirklichkeit, die wir Jungen an der ETH erlebten. Mitarbeiterin oder Mitarbeiter von *Albert Eschenmoser* zu sein, war Privileg, das für junge Menschen so wichtige Lebensgefühl, an bedeutenden Dingen mitzuwirken.

Man soll Erinnerungen, besonders wenn sie nostalgisch gefärbt sind, mit der nötigen Wachsamkeit zurückrufen. Der Wirklichkeit mehr verpflichtet als der Fabulierkunst folge ich einem ‘Erinnerungsjournal’, in dem wie – bei einem Laborjournal – unkommentierte Fakten das Grundgerüst sind.

Da war der Herbsttag im Jahre 1959, als die Geschichte im Labor begann. Mit der rethorischen und nicht minder provokanten Frage: ‘Was machen wir damit?’ – stellte unser Chef eine Pulverflasche auf den Korpus, etwa ein Pfund einer Verbindung der Bernsteinsäure. Unsere stumme Antwort war notgedrungen nur der professionell kritische Blick auf die farblos glänzenden Kristalle. ‘Daraus machen wir Vitamin B₁₂’ – tönte es und so war es denn auch zwölf Jahre später. Man muss sich das vorstellen. Da ist *Eschenmoser*, der 34jährige, jugendliche Held, eben gerade bekränzt mit dem Siegeslorbeer aus der ‘Schlacht um Cholchicin’, Umschau haltend nach der ganz grossen Herausforderung. Und da ist das magische Vitamin, in seiner enorm komplexen Struktur, eben erst durch Röntgenanalyse aufgeklärt, jedoch in seiner Chemie weitgehend *terra incognita*. Dieses Molekül zu bezwingen, das schien der *Mount Everest* der Synthese.

Zwei Erinnerungsbuchstücke sind mir noch sehr präsent und sie mögen die Gefühle von uns damaligen Doktoranden widerspiegeln. In leichtem Chauvinismus dachte ich: ‘– ein Vitamin, das ist gut, das Gebiet der Vitamine ist ja durch die Arbeiten von Persönlichkeiten wie *Karrer*, *Reichstein* und *Isler*, wie auch durch eine grosse Firma in Basel sowieso Schweizer-Territorium, eine Stellung, die es zu halten gilt’. Ein Gedanke, welcher mir ein Blick auf die Formel scheinbar nur bestätigte. Das andere Gefühl war unbedingtes Vertrauen, dass das Ziel früher oder später erreicht werden würde.

So begannen dann die Arbeiten zuerst mit dem Aufbau von *Corrin* – dem zentralen Ringsystem von B₁₂ – gemäss der *Clausewitz’schen* Strategie des Chefs in geplanten Aufmärschen wohlgeordneter Atomverbände. Die rechte Hälfte der *Corrin*-Molekel durch Doktoranden im Labor rechts, die andere im Labor links, wie es sich aus Ordnungsliebe und der Frontansicht des F-Stockes auch empfahl.

Sie haben die Feinheit herausgehört: – Atomverbände dieser vornehmen Komplexität beliebte *Eschenmoser* nicht als Molekül, – weil zu ridikul – zu benennen, er bevorzugte die weibliche und angemessenere Spielart – die Molekel – obzwar dies gemäss *Duden* auch nur eine österreichische Dialektversion desselben Dings ist.

Wie dem auch sei, wir rückten also der Molekel mit voller Kraft zu Leibe. Was im



R. H.

pfeifenrauch-verhangenen Büro weise planend erdacht wurde, hatten wir Gesellen kolbenschwingend in reale Materie umzusetzen.

Dies ist beileibe auch eine Kunst und keine geringe.

Der grosse Meister des Experiments war *Jakob Schreiber*. In unseren Augen war *Schaggi* damals nicht nur *Zerberus* vor der Höhle des Chefs, vielmehr der hilfreiche und hochgeachtete Lehrmeister und Ratgeber in scheinbar unüberwindbaren Schwierigkeiten. Ihm, dem späteren Freund, sei auch hier nochmals von Herzen unser Dank ausgesprochen und ehrend gedacht.

Nur wer selber als eingeschworener Chemiker sich Tag für Tag im Labor mit der Tücke der Stoffe auseinandersetzte und des Nachts die Trugbilder phantastischer Molekülgestalten träumte, kann die fast intim werdende Beziehung zwischen Geist und Materie nachempfinden. Nur er weiss darum, dass bisweilen Tropfen gelbklebrigen Öls dem lauschenden Chemiker den Wunsch zuzuraunen scheinen, aus Aceton kristallisiert zu werden.

Kristalle wertvoller Produkte auf unserem Syntheseweg waren denn auch stets Anlass heiteren Entzückens unseres Chefs. Da wir um diese Vorliebe wussten, präparierten wir einmal auf die Zeit der Kaffeepause eine minutiös vorbereitete Lösung, von der wir aus vielen Vorversuchen genau wussten, dass sich nach einigen Minuten mit Sicherheit erste, feine Nadelchen abscheiden würden. Ein kleines Kölbchen mit dieser vorbereiteten Lösung übergaben wir unserem ahnungslosen Chef. Und wirklich, kaum hielt er es in seiner Hand, so erschienen zu seiner freudigen Überraschung die ersten Kristalle. Er dozierte uns lauschenden Adepten dann bedeutungsschwer, dass es eben der Aura und der warmen Hand des grossen und erfah-

renen Meisters bedürfe, um dieses Wunder der Natur hervorzurufen. Freude herrschte! Erst als er den mittlerweile aufgeschossenen Kristallwald im Gegenlicht mit der Lupe inspizierte und dabei das offene Kölbchen unbewusst immer schräger neigte, begannen wir um unsere kostbare Substanz zu bangen und wir nahmen sie schnell wieder in unsere Obhut.

Überhaupt waren die regelmässigen Kaffeepausen 'high life'. Da lag, mehr als er sass, *Eschenmoser* im leise knirschenden Korbstuhl, umgeben von weissbeschnittenen Mitarbeitern. Neue Ergebnisse wurden besprochen, Spektren interpretiert, Variationen von Reaktionsbedingungen ausgeheckt und *Manser*'sche Elementaranalysen, – wenn stimmend –, wie Preise feierlich überreicht. Vor allem aber wurden Probleme diskutiert, und deren gab es zuhauf.

Beeindruckend und für uns lehrreich wie kaum sonst etwas, war die Art und Weise, wie unser Chef komplexe Sachverhalte erst aus allen Blickwinkeln beleuchtete, den Fragenknäuel dann in Einzelstränge auflöste und in der Analyse Stufe für Stufe vertiefend bis zu den Fundamenten grundlegender Prinzipien vorsties. Er sprach dabei leise, wie für sich selbst, und nur das charakteristische Spiel

mit dem Bleistift verriet angestregtes Nachdenken. Wenn wir Zuhörer so auch den Prozess analytischen Denkens mitverfolgen konnten, blieb uns doch weitgehend verborgen, wie neue Ideen schöpferisch zustande kamen. War es Intuition –? Intuitionen sind keine Kursschiffe auf dem Zürichsee mit vorgegebenem Fahrplan und Ziel. Sie sind geschenkte Traumschiffe und es bedarf geübter Sensibilität, sie zu deuten. War es diese aufmerksame Sensibilität oder – wie *Karl Jaspers* es formuliert –

'vorausschauende Spekulation an der Grenze maximaler Berechnung auf Grund erreichbaren Wissens, wo sich der Raum öffnet, in den hinein der nicht mehr berechnende, in Phantasie vorwegnehmende Blick dringt?'

Letzlich war es das Handeln, 'im Wissen und Wagen der Gefahr', welches zum Ziel führte. 1972 stand die Totalsynthese von Cobyrssäure und damit von Vitamin B₁₂. Der *Mount Everest* der Synthese war bezwungen.

Und zwar gleich auf zwei Routen. Einerseits über die Vorgipfel der zwei Molekülhälften und Durchsteigen der Gipfelwand in finalen Verknüpfungsstufen durch

die Harvard-ETH Seilschaft. Andererseits auf der Vertikalroute – der *Diretissima* durch das waghalsige, aber technisch versierte und hochmotivierte ETH-Team.

Beide Routen waren voller Stellen hohen Schwierigkeitsgrades, bargen aber auch Schätze grosser Schönheit. So, das von *Woodward* erkannte fundamentale Prinzip der Erhaltung der Orbitalsymmetrie und – auf *Eschenmoser*'s *Diretissima* – der sich eröffnende Blick auf grundlegende Fragen über den Ursprung der Coenzyme.

In einem Brief dazu sprach er von 'Ahnungen' und bemerkte wörtlich 'Mich wundert, wie das noch rauskommen wird'.

Fragen nach den stofflichen Grundlagen von Leben und deren schrittweise Klärung durch experimentell gewonnene Einsicht prägten schon immer den Weg und das reiche Œuvre des heute Geehrten und in den neuesten Arbeiten wird vorgezogen bis zu Fragen nach den Grundfesten der Struktur der DNS.

Die Macht des Alters ist die Freiheit vom Zwang zum Erfolg – und mit Klugheit ausgeübt erwachsen daraus die reifsten Werke. Um seine Tatkraft wissend, entbieten wir ihm heute unseren herzlichen Gruss mit der im Guten verstandenen Frage: 'Meister, wie geht's dem Werke?'

Probing the Biosynthesis of Vitamin B₁₂

Alan R. Battersby, University Chemical Laboratory, Cambridge, UK

Alongside their interest in developing synthetic routes to natural products, organic chemists have long wished to discover the synthetic sequences by which living systems construct these substances. For a molecule as complex as vitamin B₁₂, the mapping of the biosynthetic pathway has proved to be a massive undertaking requiring the synergistic combination of many different approaches from chemistry and biology.

Looking back, one can see the development of biosynthetic research as a whole illustrated step-by-step by the researches on vitamin B₁₂. The use of radioactive isotopic labels followed by degradation of the labelled species was largely (but not entirely) replaced by spectroscopic methods (especially NMR) based on incorpo-

ration of stable isotopes and many examples of this second phase will be described. More recently, research on vitamin B₁₂ biosynthesis has taken a dramatic surge forward as a result of drawing the methods of genetics and molecular biology into the ramoury available to the researchers.

Enzyme preparations had been of decisive importance during the earlier phases, but generally these had been in the form of mixtures with each enzyme present only at the level of the wild-type organism. The ability to overproduce the biosynthetic enzymes and in many cases to have these large quantities available as pure or enriched preparations, has allowed exciting new advances. The many different threads will be woven together to illustrate how the natural pathway to vitamin B₁₂ in-



R. H.

volves beautiful chemistry with many surprising twists and turns. Much of the material in this lecture has been reviewed in *Accounts of Chemical Research* **1993**, *26*, 15.

(Abstract by the author)