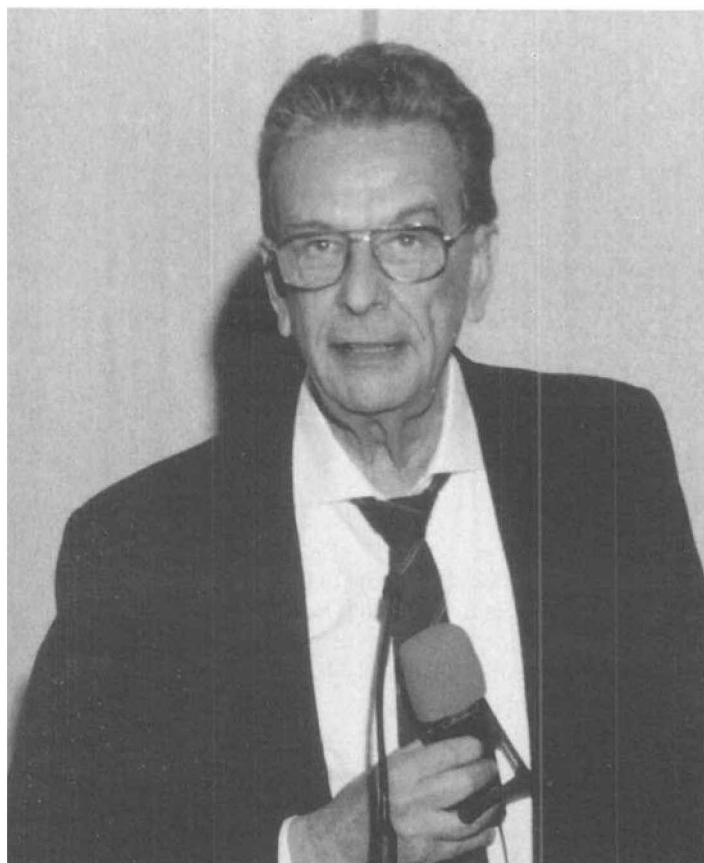


Perspectives in Bioorganic Chemistry

Symposium zu Ehren von Prof. Duilio Arigoni

23. Februar 1996 an der ETH-Zürich



D. Arigoni

Begrüssungen

Prof. A. Vasella
Vorsteher des Laboratoriums für Organische Chemie der ETH-Zürich

Sehr geehrter Herr Rektor *Osterwalder*,
liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe Freunde,
meine sehr verehrten Damen, meine Herren,
und ganz besonders lieber *Duilio Arigoni*,

im Namen des Laboratoriums für Organische Chemie begrüsse ich Sie herzlich zu diesem Symposium zu Ehren von *Duilio Arigoni* und seiner Wirkung als Pontifex zwischen der Organischen Chemie und – nun, ebenfalls der Organischen Chemie,

dort, wo sie sich ohne genau zu definierende Grenzen ins Reich der Biologie hin fortsetzt.

Bevor ich nun Herrn *Osterwalder* bitte das Symposium eigentlich zu eröffnen, habe ich eine Grussbotschaft zu überbringen. Prof. *Prelog* bittet um Verständnis dafür, dass er sich der Anstrengung des heutigen Tages nicht ganz gewachsen fühlt und er wünscht Ihnen – und ich schliesse mich ihm an – einen schönen, bereichernden und genussvollen Tag.

Prof. D. Seebach
Vorsteher der Abteilung und des Departements Chemie der ETH-Zürich

Sehr geehrter Herr Rektor,
liebe Kollegen
Sehr geehrte Freunde und ehemalige Mitarbeiter von Prof. *Arigoni*
Lieber *Duilio*

Als dem derzeitigen Vorsteher von Abteilung und Departement für Chemie sind mir heute morgen ein paar Minuten Redezeit zugefallen.

So möchte ich Dir denn zuerst im Namen der Abteilung für die zahlreichen Tätigkeiten zum Nutzen der Chemie an unserer Schule danken.

Da kam 1947 ein Tessiner mit humanistischer Schulbildung an die Eidgenössische Technische Hochschule, studierte Chemie, promovierte (1955 bei *Jeger* und *Ruzicka*), habilitierte sich (1961), wurde, nachdem er Angebote, z.B. auch von *Harvard*, erhalten hatte, zunächst ausserordentlicher (1962) und dann ordentlicher Professor (1967) und muss jetzt, fast genau 30 Jahre später, zurücktreten!

Dazwischen liegt eine ausserordentlich fruchtbare Zeit, in der Du tausende von Stunden Vorlesung gehalten hast (früher waren ja über 100 Stunden pro Jahr eher die Regel). Deine Vorlesung über bioorganische Chemie kann auch heute noch als weltweit einmalige Lehrveranstaltung bezeichnet werden, voller Schärfe in der Argumentation, von tiefem chemischem Wissen getragen, weit in die Biochemie und Biologie hineinführend.



A. Vasella



D. Seebach

Deine Prüfungen – meist zusammen mit *Albert Eschenmoser* – liefern Stoff für Anekdoten unter den Abgängern unserer Abteilung bis weit ins Berufsleben hinein ... und darüber hinaus.

Mehr als 100 Doktoranden und fast ebenso viele Postdoktoranden und akademische Gäste sind bei Dir durch eine Schule fürs Leben gegangen! Und in ihren Dissertationen und Berichten sind Juwelen verborgen, an denen Ihr gemeinsam die Wehen und Freuden der Erkenntnis erlebt habt.

Auch in der akademischen Selbstverwaltung warst Du als Vorsteher der Abteilung und unseres Laboratoriums für Organische Chemie sowie – wir haben es eben auch vom Rektor gehört – als Mitglied vieler Kommissionen aktiv.

Sitzungen und Diskussionen jeglicher Art gingen zwar immer länger, waren aber stets ungleich interessanter mit Dir als ohne Dich!

Deine Forschungsinteressen trugen von Anfang an das Präfix *Bio*, die Resultate Deiner wissenschaftlichen Arbeit haben weltweite Ausstrahlung, und Du bist in der Dir ureigenen Art zu einem Mittelpunkt der Bioorganischen Chemie geworden – nirgends ist Deine Funktion – und Dein Funktionieren – treffender dargestellt worden als in der zu Deinem 60. Geburtstag angefertigten Collage mit Dankesworten von Kollegen aus aller Welt (*Chimia* 1988, 42, 391).

Du hat Dich um unsere Abteilung, um unsere Schule, um die Chemie in der Schweiz, um unsere Wissenschaft verdient gemacht, dafür sind wir Dir alle dankbar, und wir hoffen und wünschen Dir und uns, dass Du auch nach Deinem offiziellen

Rücktritt noch oft und lange in die Arena der Diskussion steigen wirst!

Seit ich das Amt angetreten habe, versuche ich, jedem zurücktretenden Kollegen ein kleines, mit dem Vorsteherbudget vereinbares Abschiedsgeschenk zu machen. Dieses zu identifizieren, ist unterschiedlich schwierig. Wir fragen Kollegen, Freunde und Familie und erhalten Informationen wie:

Wein	–	nein
Whisky	–	nie
Bücher	–	oh Gott, davon haben wir das Haus voll
Musik	–	eher nicht

Als ich einmal davon in *Arigoni's* Anwesenheit erzählte, meinte er: 'Ja nu, ich würde Musik, Buch, Wein und den Whisky nehmen!'

Also ein leichter Fall!? nicht ganz – der Kollege ist anspruchsvoll und hat ausgefallene Bevorzugungen! Hier ist das Buch – die Vorsteherkasse erlaubt es. Nun kann ich mich so schwer entscheiden, und zudem weiss ich, dass mein Freund *Duilio* mit allen Sinnen intensiv zu geniessen vermag. So habe ich ihm noch – als persönliche Präsente – und vom LOC

- einen mächtigen Wein
- ein edles Destillat und
- ein ausgefallenes Musikstück mitgebracht.

Wir freuen uns jetzt alle auf einen Tag voll schöner Chemie im Kreise von Professor *Arigoni's* Schülern!

Son of Isoprene Rule: Making Sense of Nature's Scents

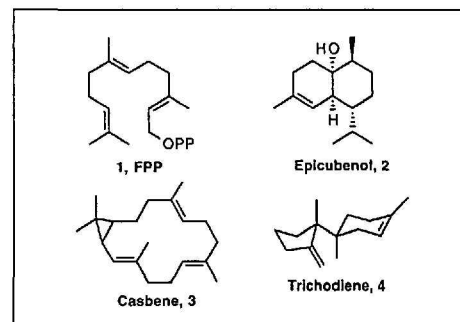
David E. Cane
Department of Chemistry, Box H
Brown University
Providence, Rhode Island 02912, USA



D.E. Cane

Sesquiterpene synthases are versatile catalysts which together are responsible for the formation of more than 200 distinct sesquiterpene carbon skeletons. Intriguingly, each individual synthase is capable of converting the universal acyclic precursor farnesyl diphosphate (FPP, **1**) to a distinct sesquiterpene, all the while utilizing a common mechanism involving ionization of the allylic pyrophosphate ester followed by a precise sequence of intramolecular electrophilic addition reactions. A major determinant of the structure and stereochemistry of the ultimately

formed sesquiterpene is believed to be the precise folding of the FPP substrate at the cyclase active site. Although many of the mechanistic and stereochemical features of this model have been verified by a wealth of isotopic labeling experiments little is known about the active site of any cyclase or the manner in which a sesquiterpene synthase imposes a particular conformation on its highly lipophilic substrate, precisely controls the resulting cascade of electrophilic cyclizations, and ultimately quenches the positive charge.



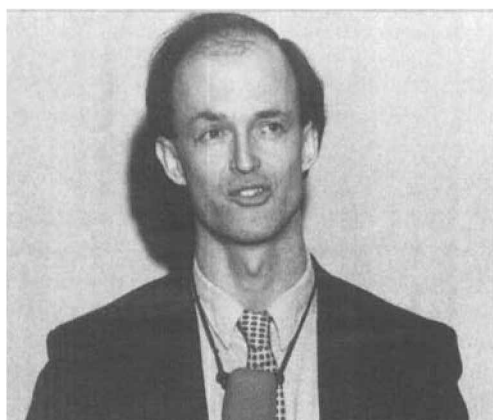
Studies of several terpenoid synthases have begun to shed light on many of these intriguing questions. Using partially purified epicubanol synthase and stereospecifically labeled substrates, we have provided a detailed stereochemical model for the formation of epicubanol (**2**) from FPP. Several genes of terpenoid biosynthesis have been cloned and overexpressed. For example, we have successfully overexpressed in *E. coli* the cDNA for casbene synthase, previously cloned by *Mau* and *West*. The resultant protein mediates the cyclization of geranylgeranyl diphosphate to the diterpene hydrocarbon casbene (**3**), a phytotoxin produced by castor bean seedlings. Finally, site-directed mutagenesis has been used to generate a series of mutants of trichodiene synthase. The latter mutants have been

found to generate mixtures of products which appear to be abortive cyclization products resulting from premature deprotonation of the normal intermediates in the conversion of FPP to trichodiene (4).

(Abstract by the author)

Coenzyme B₁₂ Meets Polyketide Biosynthesis

Peter F. Leadlay
MRC Laboratory of Molecular Biology
Cambridge, CB2 2QH, UK



P.F. Leadlay

The enzyme methylmalonyl-CoA mutase from *Propionibacterium shermanii*, an $\alpha\beta$ heterodimer of 150 kDa, is a member of a class of enzymes that uses coenzyme B₁₂ (adenosylcobalamin) as a cofactor. The mutase catalyses the rearrangement of (2R)-methylmalonyl-CoA into succinyl-CoA, and the accepted mechanism involves the initial formation of an adenosyl radical from the coenzyme, followed by hydrogen abstraction from the substrate and rearrangement of the substrate radical.

Two questions are addressed here: first, the previously reported kinetic isotope effects for tritium release from [³H]-adenosylcobalamin to product are extraordinarily high both for diol dehydrase and for ethanolamine-ammonia lyase, but in the normal range for glutamate mutase. What about methylmalonyl-CoA mutase? Here, we show using stopped-flow measurements that the primary kinetic tritium-isotope effect for the mutase is actually lower than the normal range, with $K_H/K_T = 5.1$. It appears that a subsequent step, perhaps product release, is slow enough partially to suppress the effect of isotopic substitution. Secondly, we have with Dr. Phil Evans (MRC, Cambridge) determined the X-ray crystal structure of the mutase at 2 Å resolution, in a form where the coenzyme is largely in the Co^{II} state, and the adenosyl group is absent. The architecture of the deeply buried active site reveals the basis for the high substrate specificity, and suggests the identity of protein residues that may play a role in catalysis. The Co-N distance from the coenzyme to the histidine ligand supplied by the protein is exceptionally long, and we propose that this enforced positioning of the ligand weakens the metal-carbon bond of adenosylcobalamin and favours the formation of the initial radical species. The structural basis is at last in place for a detailed mechanistic investigation of these enigmatic rearrangements, to the study of which *Duilio Arigoni* introduced me.

(Abstract by the author)

β -Lactam Antibiotics: Exploring Molecular Diversity in Nature

Craig A. Townsend
Department of Chemistry, Johns Hopkins University
Baltimore, MD 21218, USA



C.A. Townsend

The creation of molecular diversity is a problem of prominent interest currently in organic chemistry. Our point of reference in the definition of molecular space is influenced perhaps more by our knowledge of natural products than by random structural possibilities – however limited by practical synthesis. Indeed, two things are striking about the creation of natural products. First, there are remarkably few routes, only a handful, that lead from the engine of primary metabolism to the principal natural-product classes. Second, despite their many thousands of examples, the number of natural products is actually quite limited, even considering the tools that Nature has at its disposal to generate many more. There are rules of biosynthesis and thermodynamics that constrain these possibilities, and there are evident further, subtle constraints based on selection.

The β -lactam antibiotics are a small class of natural products with important structural similarities essential to their biological function. It will be shown that different biochemical solutions have evolved to synthesize these products despite their structural and functional similarities. We will consider the penicillin/cephalosporins, the monocyclic nocardicins and monolactams, clavulanic acid and related clavams, and, finally, the carbapenems. Even for mechanistically highly similar reactions involving highly similar enzymes, the genes encoding these proteins show no homology; *e.g.*, between the iron/oxygen-utilizing catalysts central to penicillin/cephalosporin and clavulanic-acid biosynthesis. The evidence to date strongly points to quite unrelated solutions to the problem of β -lactam antibiotic formation, despite a common biological role. In a sense, they are examples of functionally convergent evolution.

Understanding the rules of natural-product biosynthesis brings us together to honor one of the preeminent figures of this field who has defined its methods by his own example and remains in many ways its intellectual arbiter. Twenty years ago, I was the student and now as the teacher that legacy of rigorous thought and experiment linked to a feeling of anticipation, excitement, and pleasure in science and for the insightful experiment well-done are inescapable – even to this day. All this and a sense of courage, even daring, to attack unfamiliar problems, often with new methods of analysis, are what one hopes to instill in others.

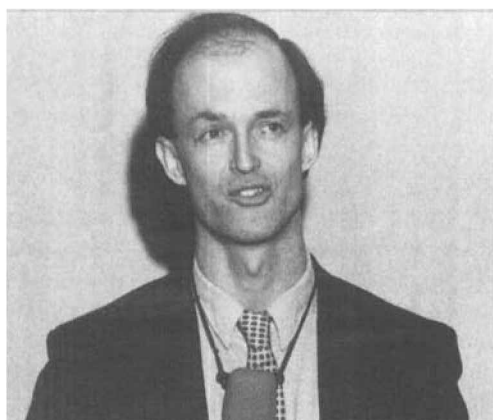
(Abstract by the author)

found to generate mixtures of products which appear to be abortive cyclization products resulting from premature deprotonation of the normal intermediates in the conversion of FPP to trichodiene (4).

(Abstract by the author)

Coenzyme B₁₂ Meets Polyketide Biosynthesis

Peter F. Leadlay
MRC Laboratory of Molecular Biology
Cambridge, CB2 2QH, UK



P.F. Leadlay

The enzyme methylmalonyl-CoA mutase from *Propionibacterium shermanii*, an $\alpha\beta$ heterodimer of 150 kDa, is a member of a class of enzymes that uses coenzyme B₁₂ (adenosylcobalamin) as a cofactor. The mutase catalyses the rearrangement of (2R)-methylmalonyl-CoA into succinyl-CoA, and the accepted mechanism involves the initial formation of an adenosyl radical from the coenzyme, followed by hydrogen abstraction from the substrate and rearrangement of the substrate radical.

Two questions are addressed here: first, the previously reported kinetic isotope effects for tritium release from [³H]-adenosylcobalamin to product are extraordinarily high both for diol dehydrase and for ethanolamine-ammonia lyase, but in the normal range for glutamate mutase. What about methylmalonyl-CoA mutase? Here, we show using stopped-flow measurements that the primary kinetic tritium-isotope effect for the mutase is actually lower than the normal range, with $K_H/K_T = 5.1$. It appears that a subsequent step, perhaps product release, is slow enough partially to suppress the effect of isotopic substitution. Secondly, we have with Dr. Phil Evans (MRC, Cambridge) determined the X-ray crystal structure of the mutase at 2 Å resolution, in a form where the coenzyme is largely in the Co^{II} state, and the adenosyl group is absent. The architecture of the deeply buried active site reveals the basis for the high substrate specificity, and suggests the identity of protein residues that may play a role in catalysis. The Co–N distance from the coenzyme to the histidine ligand supplied by the protein is exceptionally long, and we propose that this enforced positioning of the ligand weakens the metal–carbon bond of adenosylcobalamin and favours the formation of the initial radical species. The structural basis is at last in place for a detailed mechanistic investigation of these enigmatic rearrangements, to the study of which *Duilio Arigoni* introduced me.

(Abstract by the author)

β -Lactam Antibiotics: Exploring Molecular Diversity in Nature

Craig A. Townsend
Department of Chemistry, Johns Hopkins University
Baltimore, MD 21218, USA



C.A. Townsend

The creation of molecular diversity is a problem of prominent interest currently in organic chemistry. Our point of reference in the definition of molecular space is influenced perhaps more by our knowledge of natural products than by random structural possibilities – however limited by practical synthesis. Indeed, two things are striking about the creation of natural products. First, there are remarkably few routes, only a handful, that lead from the engine of primary metabolism to the principal natural-product classes. Second, despite their many thousands of examples, the number of natural products is actually quite limited, even considering the tools that Nature has at its disposal to generate many more. There are rules of biosynthesis and thermodynamics that constrain these possibilities, and there are evident further, subtle constraints based on selection.

The β -lactam antibiotics are a small class of natural products with important structural similarities essential to their biological function. It will be shown that different biochemical solutions have evolved to synthesize these products despite their structural and functional similarities. We will consider the penicillin/cephalosporins, the monocyclic nocardicins and monolactams, clavulanic acid and related clavams, and, finally, the carbapenems. Even for mechanistically highly similar reactions involving highly similar enzymes, the genes encoding these proteins show no homology; *e.g.*, between the iron/oxygen-utilizing catalysts central to penicillin/cephalosporin and clavulanic-acid biosynthesis. The evidence to date strongly points to quite unrelated solutions to the problem of β -lactam antibiotic formation, despite a common biological role. In a sense, they are examples of functionally convergent evolution.

Understanding the rules of natural-product biosynthesis brings us together to honor one of the preeminent figures of this field who has defined its methods by his own example and remains in many ways its intellectual arbiter. Twenty years ago, I was the student and now as the teacher that legacy of rigorous thought and experiment linked to a feeling of anticipation, excitement, and pleasure in science and for the insightful experiment well-done are inescapable – even to this day. All this and a sense of courage, even daring, to attack unfamiliar problems, often with new methods of analysis, are what one hopes to instill in others.

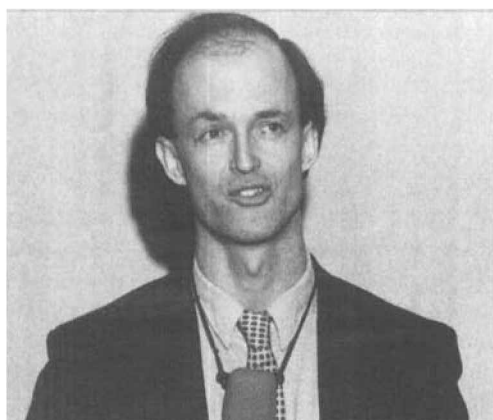
(Abstract by the author)

found to generate mixtures of products which appear to be abortive cyclization products resulting from premature deprotonation of the normal intermediates in the conversion of FPP to trichodiene (4).

(Abstract by the author)

Coenzyme B₁₂ Meets Polyketide Biosynthesis

Peter F. Leadlay
MRC Laboratory of Molecular Biology
Cambridge, CB2 2QH, UK



P.F. Leadlay

The enzyme methylmalonyl-CoA mutase from *Propionibacterium shermanii*, an $\alpha\beta$ heterodimer of 150 kDa, is a member of a class of enzymes that uses coenzyme B₁₂ (adenosylcobalamin) as a cofactor. The mutase catalyses the rearrangement of (2R)-methylmalonyl-CoA into succinyl-CoA, and the accepted mechanism involves the initial formation of an adenosyl radical from the coenzyme, followed by hydrogen abstraction from the substrate and rearrangement of the substrate radical.

Two questions are addressed here: first, the previously reported kinetic isotope effects for tritium release from [³H]-adenosylcobalamin to product are extraordinarily high both for diol dehydrase and for ethanolamine-ammonia lyase, but in the normal range for glutamate mutase. What about methylmalonyl-CoA mutase? Here, we show using stopped-flow measurements that the primary kinetic tritium-isotope effect for the mutase is actually lower than the normal range, with $K_H/K_T = 5.1$. It appears that a subsequent step, perhaps product release, is slow enough partially to suppress the effect of isotopic substitution. Secondly, we have with Dr. Phil Evans (MRC, Cambridge) determined the X-ray crystal structure of the mutase at 2 Å resolution, in a form where the coenzyme is largely in the Co^{II} state, and the adenosyl group is absent. The architecture of the deeply buried active site reveals the basis for the high substrate specificity, and suggests the identity of protein residues that may play a role in catalysis. The Co–N distance from the coenzyme to the histidine ligand supplied by the protein is exceptionally long, and we propose that this enforced positioning of the ligand weakens the metal–carbon bond of adenosylcobalamin and favours the formation of the initial radical species. The structural basis is at last in place for a detailed mechanistic investigation of these enigmatic rearrangements, to the study of which *Duilio Arigoni* introduced me.

(Abstract by the author)

β -Lactam Antibiotics: Exploring Molecular Diversity in Nature

Craig A. Townsend
Department of Chemistry, Johns Hopkins University
Baltimore, MD 21218, USA



C.A. Townsend

The creation of molecular diversity is a problem of prominent interest currently in organic chemistry. Our point of reference in the definition of molecular space is influenced perhaps more by our knowledge of natural products than by random structural possibilities – however limited by practical synthesis. Indeed, two things are striking about the creation of natural products. First, there are remarkably few routes, only a handful, that lead from the engine of primary metabolism to the principal natural-product classes. Second, despite their many thousands of examples, the number of natural products is actually quite limited, even considering the tools that Nature has at its disposal to generate many more. There are rules of biosynthesis and thermodynamics that constrain these possibilities, and there are evident further, subtle constraints based on selection.

The β -lactam antibiotics are a small class of natural products with important structural similarities essential to their biological function. It will be shown that different biochemical solutions have evolved to synthesize these products despite their structural and functional similarities. We will consider the penicillin/cephalosporins, the monocyclic nocardicins and monolactams, clavulanic acid and related clavams, and, finally, the carbapenems. Even for mechanistically highly similar reactions involving highly similar enzymes, the genes encoding these proteins show no homology; *e.g.*, between the iron/oxygen-utilizing catalysts central to penicillin/cephalosporin and clavulanic-acid biosynthesis. The evidence to date strongly points to quite unrelated solutions to the problem of β -lactam antibiotic formation, despite a common biological role. In a sense, they are examples of functionally convergent evolution.

Understanding the rules of natural-product biosynthesis brings us together to honor one of the preeminent figures of this field who has defined its methods by his own example and remains in many ways its intellectual arbiter. Twenty years ago, I was the student and now as the teacher that legacy of rigorous thought and experiment linked to a feeling of anticipation, excitement, and pleasure in science and for the insightful experiment well-done are inescapable – even to this day. All this and a sense of courage, even daring, to attack unfamiliar problems, often with new methods of analysis, are what one hopes to instill in others.

(Abstract by the author)

Mechanism of Action of Histidine and Phenylalanine-Ammonia Lyases

János Rétey
Lehrstuhl Biochemie, Universität Karlsruhe
Karlsruhe, Deutschland



J. Rétey

Histidine- and phenylalanine-ammonia lyases (HAL and PAL) catalyze the stereospecific elimination of the α -amino group and a β -proton affording the corresponding α,β -unsaturated acids, *i.e.* the urocanic and cinnamic acids, respectively. HAL promotes in most cells the first step of the degradation of histidine, PAL is key plant enzyme in the biosynthesis of phenylpropanes like flavonoids, coumarins and lignin. Both enzymes have to solve the difficult problem of abstracting a non-acid β -H-atom as a proton without deprotonating the α -ammonium group. HAL and PAL are homotetramers, highly homologous in their sequence and possess the rare prosthetic group dehydroalanine. The latter is a strong nucleophile and reacts with nucleophiles concomitant with loss of catalytic activity. We have heterologously expressed both enzymes and, using site-directed mutagenesis, identified Ser143 and Ser202, respectively, as precursors of the dehydroalanines. The HAL mutants Ser143Ala and Ser143Thr are virtually inactive with histidine but react with 5-nitrohistidine at the same rate as does wild-type HAL. This result rules out an until now widely accepted mechanism in which the α -amino group of the substrate functions as a nucleophile by attacking the dehydroalanine. Additionally, it suggests that the role of dehydroalanine lies in the activation of the β -protons and that the same role can be played by the nitro group built into the substrate. We therefore postulate that, in the first step of catalysis, the imidazole ring of histidine functions as a nucleophile by forming a covalent bond to the dehydroalanine. Such an electron-withdrawal from the imidazole ring leads to activation of the β -proton which can now be abstracted by an enzymatic base, followed by easy elimination of the α -ammonium group. Similar experiments with PAL showed an analogous behaviour pointing to a transient *Friedel-Crafts*-type acylation of the phenyl ring. The ease of the enzymatic reaction with *m*-tyrosine as substrate supports this hypothesis.

The author thanks *Duilio Arigoni* whose rigorous school substantially contributed to the enjoyment of spying out the secrecy of enzymes.

(Abstract by the author)

Development on Anti-Cancer Agents with Cellular Specificity

Walter A. Blättler
ImmunoGen Inc.
148 Sidney Street
Cambridge,
MA 02139, USA



W.A. Blättler

Advances in the understanding of the biology of normal and transformed cells now allows a more rational approach to the discovery of anti-cancer drugs based on known, tumor-cell-specific changes. The monoclonal-antibody technology allows the creation of pure molecular reagents that specifically recognize the immunologically well-documented, tumor-associated, cell-surface antigens. One way of utilizing monoclonal antibodies is in the form of immunoconjugates to deliver cytotoxic effector moieties selectively to cancer targets. The use of an altered form of the natural toxin ricin and of potent cytotoxic drugs as such effector moieties has led to the generation of potent and selective anti-cancer agents.

Another difference between normal and malignant cells is in their regulation of apoptosis, the process of cell suicide. The discovery of apoptosis led to the realization that cell death is a normal, regulated, cellular process and that defects in this process can form the basis of different diseases. In cancer research much evidence has accumulated that a lesion in apoptosis is a *necessary* requirement for the establishment of tumors. Such anti-apoptotic lesions in cancer cells are, therefore, promising new targets for cancer therapeutics. Novel findings about the molecular mechanism of the death suppressor and death promoter proteins of the Bcl-2 family are used for the development of anti-cancer agents.

(Abstract by the author)

On the Mechanism of C-S-Bond Formation in the Biosynthesis of Biotin

Andrée Marquet
Laboratoire Chimie
Organique Biologique
Université Paris VI
F-75252/05 Paris



Andrée Marquet

Mechanism of Action of Histidine and Phenylalanine-Ammonia Lyases

János Rétey
Lehrstuhl Biochemie, Universität Karlsruhe
Karlsruhe, Deutschland



J. Rétey

Histidine- and phenylalanine-ammonia lyases (HAL and PAL) catalyze the stereospecific elimination of the α -amino group and a β -proton affording the corresponding α,β -unsaturated acids, *i.e.* the urocanic and cinnamic acids, respectively. HAL promotes in most cells the first step of the degradation of histidine, PAL is key plant enzyme in the biosynthesis of phenylpropanes like flavonoids, coumarins and lignin. Both enzymes have to solve the difficult problem of abstracting a non-acid β -H-atom as a proton without deprotonating the α -ammonium group. HAL and PAL are homotetramers, highly homologous in their sequence and possess the rare prosthetic group dehydroalanine. The latter is a strong nucleophile and reacts with nucleophiles concomitant with loss of catalytic activity. We have heterologously expressed both enzymes and, using site-directed mutagenesis, identified Ser143 and Ser202, respectively, as precursors of the dehydroalanines. The HAL mutants Ser143Ala and Ser143Thr are virtually inactive with histidine but react with 5-nitrohistidine at the same rate as does wild-type HAL. This result rules out an until now widely accepted mechanism in which the α -amino group of the substrate functions as a nucleophile by attacking the dehydroalanine. Additionally, it suggests that the role of dehydroalanine lies in the activation of the β -protons and that the same role can be played by the nitro group built into the substrate. We therefore postulate that, in the first step of catalysis, the imidazole ring of histidine functions as a nucleophile by forming a covalent bond to the dehydroalanine. Such an electron-withdrawal from the imidazole ring leads to activation of the β -proton which can now be abstracted by an enzymatic base, followed by easy elimination of the α -ammonium group. Similar experiments with PAL showed an analogous behaviour pointing to a transient *Friedel-Crafts*-type acylation of the phenyl ring. The ease of the enzymatic reaction with *m*-tyrosine as substrate supports this hypothesis.

The author thanks *Duilio Arigoni* whose rigorous school substantially contributed to the enjoyment of spying out the secrecy of enzymes.

(Abstract by the author)

Development on Anti-Cancer Agents with Cellular Specificity

Walter A. Blättler
ImmunoGen Inc.
148 Sidney Street
Cambridge,
MA 02139, USA



W.A. Blättler

Advances in the understanding of the biology of normal and transformed cells now allows a more rational approach to the discovery of anti-cancer drugs based on known, tumor-cell-specific changes. The monoclonal-antibody technology allows the creation of pure molecular reagents that specifically recognize the immunologically well-documented, tumor-associated, cell-surface antigens. One way of utilizing monoclonal antibodies is in the form of immunoconjugates to deliver cytotoxic effector moieties selectively to cancer targets. The use of an altered form of the natural toxin ricin and of potent cytotoxic drugs as such effector moieties has led to the generation of potent and selective anti-cancer agents.

Another difference between normal and malignant cells is in their regulation of apoptosis, the process of cell suicide. The discovery of apoptosis led to the realization that cell death is a normal, regulated, cellular process and that defects in this process can form the basis of different diseases. In cancer research much evidence has accumulated that a lesion in apoptosis is a *necessary* requirement for the establishment of tumors. Such anti-apoptotic lesions in cancer cells are, therefore, promising new targets for cancer therapeutics. Novel findings about the molecular mechanism of the death suppressor and death promoter proteins of the Bcl-2 family are used for the development of anti-cancer agents.

(Abstract by the author)

On the Mechanism of C-S-Bond Formation in the Biosynthesis of Biotin

Andrée Marquet
Laboratoire Chimie
Organique Biologique
Université Paris VI
F-75252/05 Paris



Andrée Marquet

Mechanism of Action of Histidine and Phenylalanine-Ammonia Lyases

János Rétey
Lehrstuhl Biochemie, Universität Karlsruhe
Karlsruhe, Deutschland



J. Rétey

Histidine- and phenylalanine-ammonia lyases (HAL and PAL) catalyze the stereospecific elimination of the α -amino group and a β -proton affording the corresponding α,β -unsaturated acids, *i.e.* the urocanic and cinnamic acids, respectively. HAL promotes in most cells the first step of the degradation of histidine, PAL is key plant enzyme in the biosynthesis of phenylpropanes like flavonoids, coumarins and lignin. Both enzymes have to solve the difficult problem of abstracting a non-acid β -H-atom as a proton without deprotonating the α -ammonium group. HAL and PAL are homotetramers, highly homologous in their sequence and possess the rare prosthetic group dehydroalanine. The latter is a strong nucleophile and reacts with nucleophiles concomitant with loss of catalytic activity. We have heterologously expressed both enzymes and, using site-directed mutagenesis, identified Ser143 and Ser202, respectively, as precursors of the dehydroalanines. The HAL mutants Ser143Ala and Ser143Thr are virtually inactive with histidine but react with 5-nitrohistidine at the same rate as does wild-type HAL. This result rules out an until now widely accepted mechanism in which the α -amino group of the substrate functions as a nucleophile by attacking the dehydroalanine. Additionally, it suggests that the role of dehydroalanine lies in the activation of the β -protons and that the same role can be played by the nitro group built into the substrate. We therefore postulate that, in the first step of catalysis, the imidazole ring of histidine functions as a nucleophile by forming a covalent bond to the dehydroalanine. Such an electron-withdrawal from the imidazole ring leads to activation of the β -proton which can now be abstracted by an enzymatic base, followed by easy elimination of the α -ammonium group. Similar experiments with PAL showed an analogous behaviour pointing to a transient *Friedel-Crafts*-type acylation of the phenyl ring. The ease of the enzymatic reaction with *m*-tyrosine as substrate supports this hypothesis.

The author thanks *Duilio Arigoni* whose rigorous school substantially contributed to the enjoyment of spying out the secrecy of enzymes.

(Abstract by the author)

Development on Anti-Cancer Agents with Cellular Specificity

Walter A. Blättler
ImmunoGen Inc.
148 Sidney Street
Cambridge,
MA 02139, USA



W.A. Blättler

Advances in the understanding of the biology of normal and transformed cells now allows a more rational approach to the discovery of anti-cancer drugs based on known, tumor-cell-specific changes. The monoclonal-antibody technology allows the creation of pure molecular reagents that specifically recognize the immunologically well-documented, tumor-associated, cell-surface antigens. One way of utilizing monoclonal antibodies is in the form of immunoconjugates to deliver cytotoxic effector moieties selectively to cancer targets. The use of an altered form of the natural toxin ricin and of potent cytotoxic drugs as such effector moieties has led to the generation of potent and selective anti-cancer agents.

Another difference between normal and malignant cells is in their regulation of apoptosis, the process of cell suicide. The discovery of apoptosis led to the realization that cell death is a normal, regulated, cellular process and that defects in this process can form the basis of different diseases. In cancer research much evidence has accumulated that a lesion in apoptosis is a *necessary* requirement for the establishment of tumors. Such anti-apoptotic lesions in cancer cells are, therefore, promising new targets for cancer therapeutics. Novel findings about the molecular mechanism of the death suppressor and death promoter proteins of the Bcl-2 family are used for the development of anti-cancer agents.

(Abstract by the author)

On the Mechanism of C-S-Bond Formation in the Biosynthesis of Biotin

Andrée Marquet
Laboratoire Chimie
Organique Biologique
Université Paris VI
F-75252/05 Paris



Andrée Marquet

Attempts to Prepare Metallo-Porphyrin Monoclonal-Antibody Catalysts for Regioselective Hydroxylation of Drugs

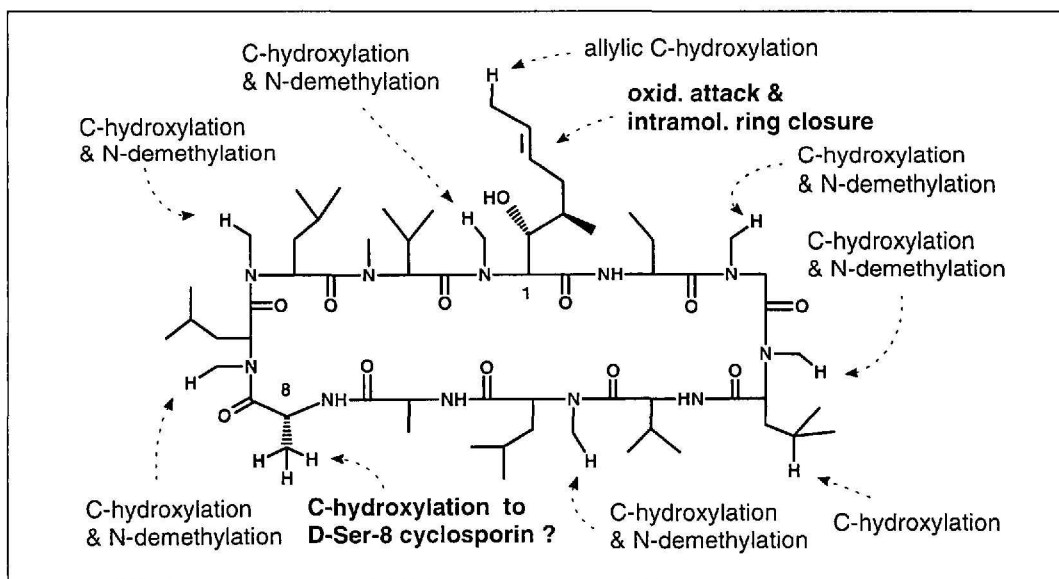
Rudolf Giger
Sandoz Pharma Ltd.
CH-4002 Basel



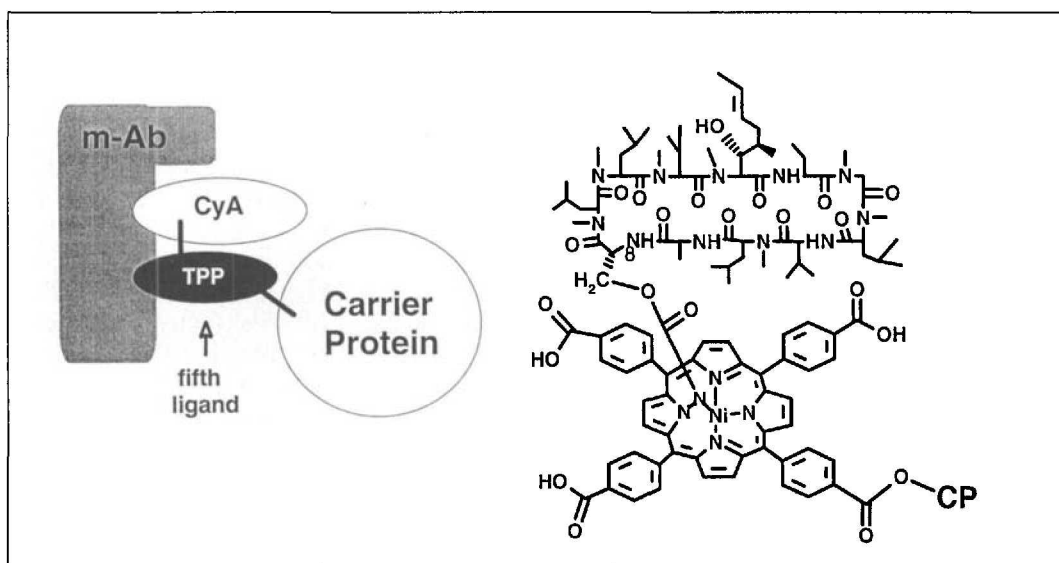
R. Giger

A feasibility study aiming to ascertain if monoclonal antibodies could be associated with metallo-porphyrin catalysts for the regioselective hydroxylation of natural products with complex chemical structure was undertaken. By submitting cyclosporin A to oxidation using manganese(III) *meso*-tetrakis(dichlorophenyl)porphyrin chloride, magnesium monoperoxyphthalate and *tert*-butylpyridine in CH₂Cl₂/H₂O the formation of a mixture of C-hydroxylated derivatives, mimicking qualitatively the spectrum of its biological metabolites was observed (Scheme 1).

A regioselective hydroxylation could possibly be achieved in presence of a tailor-made 'two pocketed' antibody system, able to accommodate cyclosporin A and clamp the metallo-porphyrin catalyst in such a relative position, that hydroxylation of the incoming substrate would take place selectively at the desired site. The primary hydroxy derivative D-serine-8 cyclosporin was selected as target compound. The design of the hapten mimicking the transition state of the hydroxylation had to comply with what is known about transition state of the analogous reaction with cytochrome P450: a spacewise adequate, urethane-type connection between D-serine-8 cyclosporin (the hydroxylated target product) and the central region of metallo-porphyrin derivatives could be realized by using the little-explored class of *N*-amino-*meso*-tetrakisphenylporphyrin (*N*-amino-TPPS). Finally a Ni-atom was incorporated in order to minimize the conformational distortion of the porphyrin ring.



Scheme 1. 'Chemical Metabolites' of Cyclosporin A



Scheme 2. Ni-Antigen Generates 'Two Pocketed' m-Ab Systems

Several constructs of this type, made antigenic by the attachment to a carrier protein (CP) either through the cyclosporin or the porphyrin moiety (*Scheme 2*), were utilized to generate hapten-binding monoclonal antibodies. After purification and scaleup, hydroxylation tests were carried out under antibody- and porphyrin-compatible conditions. One of the antibodies generated by the antigen indicated in *Scheme 2* gave an antibody-dependent and novel cyclosporin A oxidation product: a single diastereoisomer chlorohydrin derivative formed at the C=C bond of cyclosporin A (unexpected in view of the easy by which oxidative intramolecular cyclization of amino acid 1 to hydroxy-tetrahydrofuran derivatives occurs). In summary: the ambitious specific objective of this project was not reached, that is, no monoclonal antibody directing the hydroxylation to the Me group of D-Ala-8 in cyclosporin A could be identified. However, an uncertainty remains concerning the correct functioning of the porphyrin catalyst in the antibody pocket. In fact the presence of a fifth ligand is essential for achieving hydroxylation of nonactivated Me groups. The use of a more comprehensive catalytic unit containing a 'strapped-in' fifth ligand may eliminate this hazard and should be considered in related future studies.

This study was carried out in collaboration with Affymax Research Institute, Palo Alto.

(Abstract by the author)

Terpen-Biosynthese in *Ginkgo biloba*: Wenn doch sein kann, was nicht sein darf ...

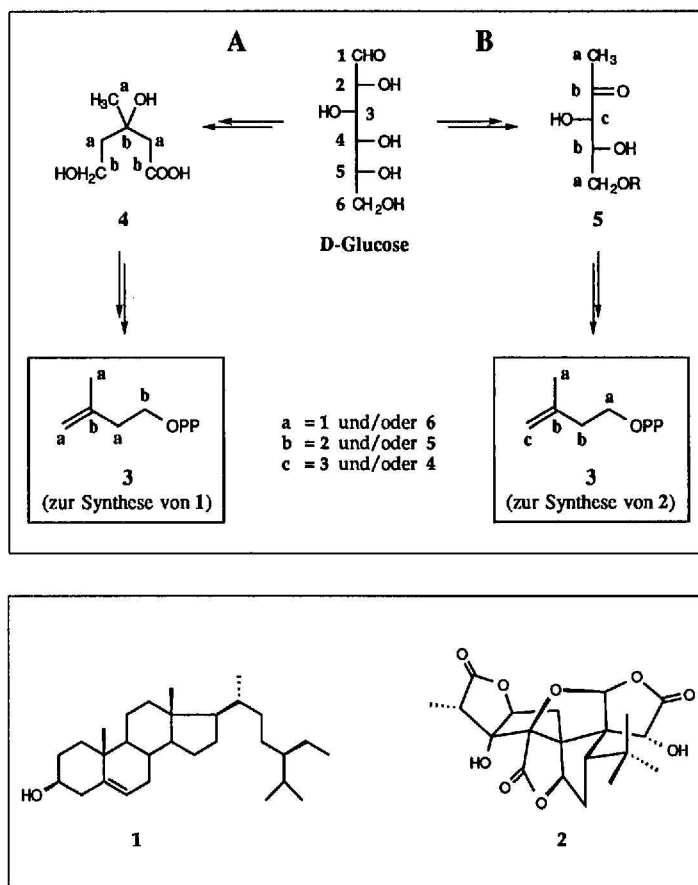
Matthias Schwarz
 Laboratorium für Organische Chemie
 Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
 Universitätsstrasse 16
 CH-8092 Zürich



Matthias Schwarz

Der altertümliche Baum *Ginkgo biloba* produziert neben Sitosterol (**1**) eine Reihe ungewöhnlicher C₂₀-Verbindungen, die Ginkgolide (z.B. Ginkgolid A, **2**), welche aufgrund von früheren Studien mit radioaktiven Vorläufern [1] als biogenetische Abkömmlinge von Diterpen-Kohlenwasserstoffen mit Abietangerüst interpretiert werden.

Schema



Im Rahmen eines Projekts [2] zur Aufklärung der Biosynthese dieser – nicht zuletzt auch pharmazeutisch interessanten – Verbindungen, inkubierte man *Ginkgo*-Embryonen in Abwesenheit von Licht auf sterilen Agarmedien mit verschiedenen ¹³C- und/oder ²H-markierten Glucose-, bzw. Mevalolactonproben. Nach Ablauf von 6 Wochen wurden mittels DC, FC und HPLC jeweils Sitosterol (**1**), sowie mindestens ein Ginkgolid (meist **2**) isoliert und mit Hilfe von NMR-spektroskopischen Methoden auf die Verteilung der Markierung hin untersucht. Der Vergleich zwischen den in **1**, bzw. **2** erhaltenen Markierungsmustern macht deutlich, dass die Biosynthese von Isopentenylpyrophosphat, IPP (**3**), des Grundbausteins aller terpenoiden Naturstoffe, in *Ginkgo biloba* über zwei mechanistisch verschiedene und räumlich fast vollständig voneinander getrennte Biosynthesewege verläuft (*Schema*): während die IPP-Einheiten von **1** über den klassischen Acetatweg, d.h. *via* Mevalonsäure (**4**), zustande kommen (*Route A*), werden die IPP-Einheiten von **2** über einen neuen, von *Route A* verschiedenen Weg gebildet (*Route B*).

Dieser Weg verläuft gemäss den in der Folge in unserer Gruppe ausgeführten Studien von Broers an *Escherichia coli* [3], von Cartayrade an *Ginkgo biloba* [4] und von Eppacher an *Streptomyces UC5319* [5] nicht über **4**, sondern über die 1-Deoxy-D-xylulose **5**, welche ihrerseits wahrscheinlich in einer TPP-katalysierten, decarboxylativen Addition von Pyruvat an Phosphoglycerinaldehyd entsteht [6]. Dieser neue Modus der IPP-Biosynthese, der 'Triose/Pyruvatweg', erzeugt auf der Stufe der IPP-Einheiten die gleichen Markierungsmuster, wie sie bereits früher von Rohmer im Zusammenhang mit Terpenbiosynthesestudien an verschiedenen Mikroorganismen beschrieben worden sind [7].

Die bei *Ginkgo biloba* beobachtete räumliche Trennung der beiden enzymatischen Maschinerien wird offensichtlich durch die Kompartimentierung der pflanzlichen Zelle ermöglicht: im

Several constructs of this type, made antigenic by the attachment to a carrier protein (CP) either through the cyclosporin or the porphyrin moiety (Scheme 2), were utilized to generate hapten-binding monoclonal antibodies. After purification and scaleup, hydroxylation tests were carried out under antibody- and porphyrin-compatible conditions. One of the antibodies generated by the antigen indicated in Scheme 2 gave an antibody-dependent and novel cyclosporin A oxidation product: a single diastereoisomer chlorohydrin derivative formed at the C=C bond of cyclosporin A (unexpected in view of the easy by which oxidative intramolecular cyclization of amino acid 1 to hydroxy-tetrahydrofuran derivatives occurs). In summary: the ambitious specific objective of this project was not reached, that is, no monoclonal antibody directing the hydroxylation to the Me group of D-Ala-8 in cyclosporin A could be identified. However, an uncertainty remains concerning the correct functioning of the porphyrin catalyst in the antibody pocket. In fact the presence of a fifth ligand is essential for achieving hydroxylation of nonactivated Me groups. The use of a more comprehensive catalytic unit containing a 'strapped-in' fifth ligand may eliminate this hazard and should be considered in related future studies.

This study was carried out in collaboration with Affymax Research Institute, Palo Alto.

(Abstract by the author)

Terpen-Biosynthese in *Ginkgo biloba*: Wenn doch sein kann, was nicht sein darf ...

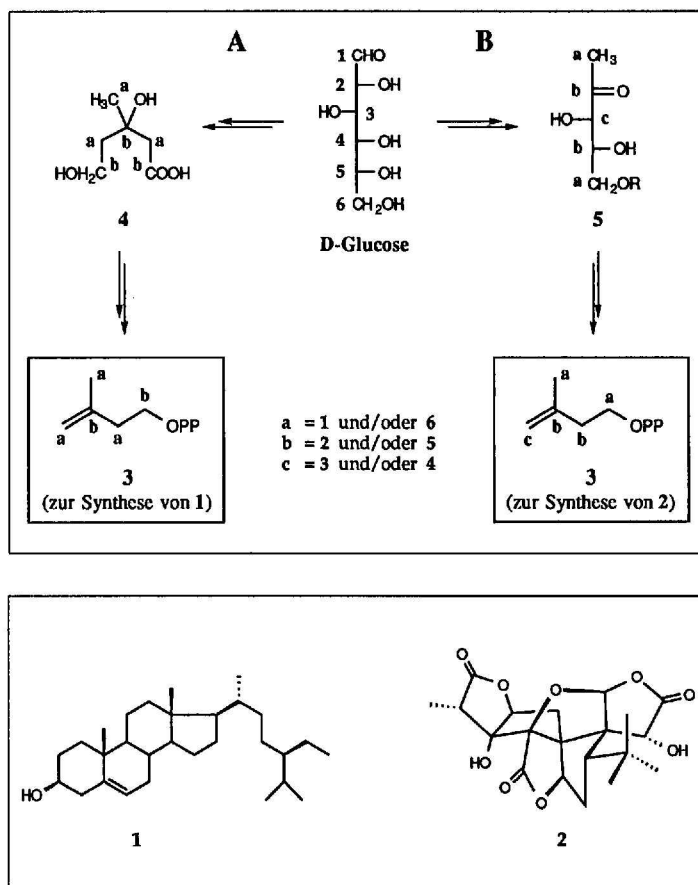
Matthias Schwarz
 Laboratorium für Organische Chemie
 Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
 Universitätsstrasse 16
 CH-8092 Zürich



Matthias Schwarz

Der altertümliche Baum *Ginkgo biloba* produziert neben Sitosterol (1) eine Reihe ungewöhnlicher C₂₀-Verbindungen, die Ginkgolide (z.B. Ginkgolid A, 2), welche aufgrund von früheren Studien mit radioaktiven Vorläufern [1] als biogenetische Abkömmlinge von Diterpen-Kohlenwasserstoffen mit Abietangerüst interpretiert werden.

Schema



Im Rahmen eines Projekts [2] zur Aufklärung der Biosynthese dieser – nicht zuletzt auch pharmazeutisch interessanten – Verbindungen, inkubierte man *Ginkgo*-Embryonen in Abwesenheit von Licht auf sterilen Agarmedien mit verschiedenen ¹³C- und/oder ²H-markierten Glucose-, bzw. Mevalolactonproben. Nach Ablauf von 6 Wochen wurden mittels DC, FC und HPLC jeweils Sitosterol (1), sowie mindestens ein Ginkgolid (meist 2) isoliert und mit Hilfe von NMR-spektroskopischen Methoden auf die Verteilung der Markierung hin untersucht. Der Vergleich zwischen den in 1, bzw. 2 erhaltenen Markierungsmustern macht deutlich, dass die Biosynthese von Isopentenylpyrophosphat, IPP (3), des Grundbausteins aller terpenoiden Naturstoffe, in *Ginkgo biloba* über zwei mechanistisch verschiedene und räumlich fast vollständig voneinander getrennte Biosynthesewege verläuft (Schema): während die IPP-Einheiten von 1 über den klassischen Acetatweg, d.h. via Mevalonsäure (4), zustande kommen (Route A), werden die IPP-Einheiten von 2 über einen neuen, von Route A verschiedenen Weg gebildet (Route B).

Dieser Weg verläuft gemäss den in der Folge in unserer Gruppe ausgeführten Studien von Broers an *Escherichia coli* [3], von Cartayrade an *Ginkgo biloba* [4] und von Eppacher an *Streptomyces UC5319* [5] nicht über 4, sondern über die 1-Deoxy-D-xylulose 5, welche ihrerseits wahrscheinlich in einer TPP-katalysierten, decarboxylativen Addition von Pyruvat an Phosphoglycerinaldehyd entsteht [6]. Dieser neue Modus der IPP-Biosynthese, der 'Triose/Pyruvatweg', erzeugt auf der Stufe der IPP-Einheiten die gleichen Markierungsmuster, wie sie bereits früher von Rohmer im Zusammenhang mit Terpenbiosynthesestudien an verschiedenen Mikroorganismen beschrieben worden sind [7].

Die bei *Ginkgo biloba* beobachtete räumliche Trennung der beiden enzymatischen Maschinerien wird offensichtlich durch die Kompartimentierung der pflanzlichen Zelle ermöglicht: im

Cytosol (Sterolsynthese) wird der Acetatweg zur IPP-Synthese verwendet, in den Plasten (Diterpensynthese) dagegen der Triose/Pyruvatweg.

Eine Verallgemeinerung dieses überraschenden Befundes auf andere pflanzliche Systeme würde einige klassische Kontroversen bezüglich der strukturellen Organisation der Terpenbiosynthese in höheren Pflanzen beenden [8]. Ermutigend in dieser Richtung nimmt sich ein Resultat von *Cartayrade* aus, welcher an Zellkulturen der Salbeiart *Salvia miltiorrhiza* zeigen konnte, dass auch dort exakt die gleiche mechanistische und räumliche Dichotomie bezüglich der IPP-Biosynthese wie bei *Ginkgo biloba* vorliegt [4].

(Abstract by the author)

- [1] K. Nakanishi, K. Habaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3546.
- [2] M. Schwarz, Dissertation ETH, Nr. 10951, 1994.
- [3] S. Broers, Dissertation ETH, Nr. 10978, 1994.
- [4] A. Cartayrade, interner Arbeitsbericht ETH, 1994.
- [5] S. Eppacher, Diplomarbeit ETH, 1996.
- [6] Vgl. auch: M. Rohmer, M. Seemann, S. Horbach, S. Bringer-Meyer, H. Sahm, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *118*, 2564.
- [7] M. Rohmer, M. Knani, P. Simonin, B. Sutter, H. Sahm, *Biochem. J.* **1993**, *295*, 517.
- [8] Vgl. z.B.: T.J. Bach, *Lipids* **1986**, *21*, 82; J.C. Gray, *Adv. Bot. Res.* **1987**, *14*, 25; H. Kleinig, *Ann. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **1989**, *40*, 39; T.J. Bach, A. Boronat, C. Caelles, A. Ferrer, T. Weber, A. Wettstein, *Lipids* **1991**, *26*, 637.

Schlusswort

Prof. A. Vasella

Es ist eingangs erwähnt worden, dass das heutige Symposium zu Ehren von Prof. *Arigoni* und seiner Wirkung als Mitbegründung der Bioorganischen Chemie veranstaltet wurde. Es ist aber auch ganz wesentlich ein Dank seiner Schüler, dem sich jeder des Laboratoriums anschliesst.

Als Laboratoriumsvorsteher muss ich mich leider kurz fassen, da *Duilio Arigoni* unmissverständlich zu verstehen gegeben hat, dass er Lobreden abhold sei, auch dann, wenn sie ganz auf dem Boden der Objektivität fussen. So darf ich also nicht auf die vielen Funktionen eingehen, in denen er seit 35 Jahren dem Laboratorium dient, darf nichts sagen über seine Rolle als Gewissen des Laboratoriums und als *arbiter elegantiae* und muss mich darüber ausschweigen, wie sehr er das Gesicht des Laboratoriums geprägt und wie sehr er zu seinem Ruf beigetragen hat.

Es ist mir aber unbenommen, etwas zur Idee dieses Symposiums zu sagen. Sie fusst auf der klassischen Einsicht, dass es Eltern und Lehrern gegenüber keine Gerechtigkeit geben kann, da man Ihnen ja nie zurückgeben kann, was man ihnen verdankt. Die Aufgabe der *justitia* wird von der *pietas* übernommen, an die Stelle des Zurückgebens tritt die Aufgabe des Weiterreichens.

Das heutige Symposium hat in der Vielseitigkeit und Qualität der Vorträge und in der Selbstverständlichkeit der Verknüpfung chemischer und biologischer Aspekte den experimentellen Nachweis dafür erbracht, dass das Wesentliche der *Arigoni*-Schule, der Sinn für Grenzüberschreitungen, für grösste Genauigkeit, für die Verfolgung eines Problems bis auf den Grund, für die Schärfe der Unterscheidung und Konzeptualisierung und die Exaktheit der Wiedergabe der Ergebnisse, in vielfältiger Amalgamierung mit der eigenheitlichen Gestaltungskraft seiner Schüler – 107

Doktoranden und 72 Postdoktoranden sind es im engeren Sinne des Wortes! – dass diese Qualitäten also in seinen Schülern weiterleben und von ihnen weitergegeben werden. Der experimentelle Nachweis dieses Weiterlebens und Weitergebens ist nun der Dank, der wahrscheinlich sinnvollste Dank, der Schüler an ihren Lehrer.

Prof. *Ruzicka* ist im Zusammenhang der Schüler-Lehrer Beziehung zu Recht erwähnt worden und *Claudio Abächerli* hat die eindrucksvolle Ahnentafel gezeigt; ich möchte hier auch Prof. *Oskar Jeger* herzlich begrüssen.

Bitte, verstehen Sie, dass es nur möglich war, eine recht geringe Anzahl der Schüler *Arigonis* hier und heute zu Wort kommen zu lassen. Es gibt noch manche, die etwas zu sagen haben und die es gerne gesagt hätten. Auch wenn sie sich durch die heutigen Redner sehr wohl vertreten wissen, so möchten doch *alle* Schüler hier ihren Dank für eine gewiss, wie wir gehört haben, nicht immer einfache, aber letztlich begeisternde weil begeisterte und von menschlicher Wärme getragene Ausbildung und Erziehung ausdrücken, ebenso wie die Verbundenheit mit ihrem Lehrer.

Bitte erlauben Sie uns auch, all jenen zu danken, welche das Zustandekommen des Symposiums ermöglicht haben: Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaften, der Schule, den Firmen *Sandoz*, *Ciba*, *Hoffmann-La Roche* und *Lonza*.

Prof. *Arigoni* wird zu Recht als Meister des Wortes und als bewunderter und gefürchteter Gesprächspartner von unzählbarem Temperament bezeichnet. Es ist gewiss in seinem Sinn, wenn ich ihn bitte, das eigentliche Schlusswort zu sprechen.

Cytosol (Sterolsynthese) wird der Acetatweg zur IPP-Synthese verwendet, in den Plasten (Diterpensynthese) dagegen der Triose/Pyruvatweg.

Eine Verallgemeinerung dieses überraschenden Befundes auf andere pflanzliche Systeme würde einige klassische Kontroversen bezüglich der strukturellen Organisation der Terpenbiosynthese in höheren Pflanzen beenden [8]. Ermutigend in dieser Richtung nimmt sich ein Resultat von *Cartayrade* aus, welcher an Zellkulturen der Salbeiart *Salvia miltiorrhiza* zeigen konnte, dass auch dort exakt die gleiche mechanistische und räumliche Dichotomie bezüglich der IPP-Biosynthese wie bei *Ginkgo biloba* vorliegt [4].

(Abstract by the author)

- [1] K. Nakanishi, K. Habaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3546.
- [2] M. Schwarz, Dissertation ETH, Nr. 10951, 1994.
- [3] S. Broers, Dissertation ETH, Nr. 10978, 1994.
- [4] A. Cartayrade, interner Arbeitsbericht ETH, 1994.
- [5] S. Eppacher, Diplomarbeit ETH, 1996.
- [6] Vgl. auch: M. Rohmer, M. Seemann, S. Horbach, S. Bringer-Meyer, H. Sahm, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *118*, 2564.
- [7] M. Rohmer, M. Knani, P. Simonin, B. Sutter, H. Sahm, *Biochem. J.* **1993**, *295*, 517.
- [8] Vgl. z.B.: T.J. Bach, *Lipids* **1986**, *21*, 82; J.C. Gray, *Adv. Bot. Res.* **1987**, *14*, 25; H. Kleinig, *Ann. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **1989**, *40*, 39; T.J. Bach, A. Boronat, C. Caelles, A. Ferrer, T. Weber, A. Wettstein, *Lipids* **1991**, *26*, 637.

Schlusswort

Prof. A. Vasella

Es ist eingangs erwähnt worden, dass das heutige Symposium zu Ehren von Prof. *Arigoni* und seiner Wirkung als Mitbegründung der Bioorganischen Chemie veranstaltet wurde. Es ist aber auch ganz wesentlich ein Dank seiner Schüler, dem sich jeder des Laboratoriums anschliesst.

Als Laboratoriumsvorsteher muss ich mich leider kurz fassen, da *Duilio Arigoni* unmissverständlich zu verstehen gegeben hat, dass er Lobreden abhold sei, auch dann, wenn sie ganz auf dem Boden der Objektivität fussen. So darf ich also nicht auf die vielen Funktionen eingehen, in denen er seit 35 Jahren dem Laboratorium dient, darf nichts sagen über seine Rolle als Gewissen des Laboratoriums und als *arbiter elegantiae* und muss mich darüber ausschweigen, wie sehr er das Gesicht des Laboratoriums geprägt und wie sehr er zu seinem Ruf beigetragen hat.

Es ist mir aber unbenommen, etwas zur Idee dieses Symposiums zu sagen. Sie fusst auf der klassischen Einsicht, dass es Eltern und Lehrern gegenüber keine Gerechtigkeit geben kann, da man Ihnen ja nie zurückgeben kann, was man ihnen verdankt. Die Aufgabe der *justitia* wird von der *pietas* übernommen, an die Stelle des Zurückgebens tritt die Aufgabe des Weiterreichens.

Das heutige Symposium hat in der Vielseitigkeit und Qualität der Vorträge und in der Selbstverständlichkeit der Verknüpfung chemischer und biologischer Aspekte den experimentellen Nachweis dafür erbracht, dass das Wesentliche der *Arigoni*-Schule, der Sinn für Grenzüberschreitungen, für grösste Genauigkeit, für die Verfolgung eines Problems bis auf den Grund, für die Schärfe der Unterscheidung und Konzeptualisierung und die Exaktheit der Wiedergabe der Ergebnisse, in vielfältiger Amalgamierung mit der eigenheitlichen Gestaltungskraft seiner Schüler – 107

Doktoranden und 72 Postdoktoranden sind es im engeren Sinne des Wortes! – dass diese Qualitäten also in seinen Schülern weiterleben und von ihnen weitergegeben werden. Der experimentelle Nachweis dieses Weiterlebens und Weitergebens ist nun der Dank, der wahrscheinlich sinnvollste Dank, der Schüler an ihren Lehrer.

Prof. *Ruzicka* ist im Zusammenhang der Schüler-Lehrer Beziehung zu Recht erwähnt worden und *Claudio Abächerli* hat die eindrucksvolle Ahnentafel gezeigt; ich möchte hier auch Prof. *Oskar Jeger* herzlich begrüssen.

Bitte, verstehen Sie, dass es nur möglich war, eine recht geringe Anzahl der Schüler *Arigonis* hier und heute zu Wort kommen zu lassen. Es gibt noch manche, die etwas zu sagen haben und die es gerne gesagt hätten. Auch wenn sie sich durch die heutigen Redner sehr wohl vertreten wissen, so möchten doch *alle* Schüler hier ihren Dank für eine gewiss, wie wir gehört haben, nicht immer einfache, aber letztlich begeisternde weil begeisterte und von menschlicher Wärme getragene Ausbildung und Erziehung ausdrücken, ebenso wie die Verbundenheit mit ihrem Lehrer.

Bitte erlauben Sie uns auch, all jenen zu danken, welche das Zustandekommen des Symposiums ermöglicht haben: Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaften, der Schule, den Firmen *Sandoz*, *Ciba*, *Hoffmann-La Roche* und *Lonza*.

Prof. *Arigoni* wird zu Recht als Meister des Wortes und als bewunderter und gefürchteter Gesprächspartner von unzählbarem Temperament bezeichnet. Es ist gewiss in seinem Sinn, wenn ich ihn bitte, das eigentliche Schlusswort zu sprechen.