

Vom Aufkommen des Molekülkonzepts zur Kunst der Molekülsynthese

K. C. Nicolaou*



Alchemie · Atomismus · Naturstoffe ·
Organische Synthese · Strukturtheorie

1. Einleitung

Die Feierlichkeiten zum 125. Jubiläum der *Angewandten Chemie* im Jahre 2013 geben uns die Gelegenheit, über die Vergangenheit und die Zukunft der zentralen und doch universellen und allgegenwärtigen Wissenschaft der Chemie nachzudenken. In der Tat ist die Chemie die wissenschaftliche Brücke, die Makrokosmos und Mikrokosmos verbindet, d. h. unsere wahrnehmbare sichtbare Welt mit der unsichtbaren Welt der Moleküle. Als solche hilft uns die Chemie, die Natur zu verstehen, und ist das Fundament, auf dem wir stehen, während wir versuchen, uns die Natur zu Nutze zu machen und sie gleichzeitig für zukünftige Generationen zu erhalten.

Heutzutage ist die chemische Wissenschaft recht weit fortgeschritten. Während sie voranschreitet und sich selbst immer weiter verfeinert, wird sie genutzt, um Fortschritte und Entdeckungen in einem beeindruckenden Aufgebot an Forschungsgebieten zu ermöglichen, z. B. in der Gesundheitspflege, Ernährung, Energieversorgung und in der Herstellung von Hochleistungsmaterialien sowie Werkzeugen, um komplexe biologische Vorgänge zu beobachten, zu enträtseln und zu nutzen. Warum ist Chemie so grundlegend für viele andere Natur- und Ingenieurwissenschaften und Technologien, und wie kam es dazu, dass sie so weit entwickelt und wegbereitend ist? Die Leistungsfähigkeit der Chemie leitet sich hauptsächlich von ihrer Fähigkeit ab, die molekulare Struktur zu verstehen, sie zu synthetisieren und in ihr durch molekulares Design und Synthese eine Funktion zu schaffen.

Das Aufkommen des Atomkonzepts, zuerst im 5. Jahrhundert v. Chr., dann während der Renaissance des 17., 18. und 19. Jahrhunderts, und des Molekülkonzepts im 19. Jahrhundert stellen zusammen mit dem Aufkommen der organischen Synthese gewaltige Fortschritte in der Wissenschaft dar. Um die Auswirkung dieser Entwicklungen nachzu vollziehen, müssen wir zunächst die moderne Chemie, Biologie, Biotechnologie, Medizin, Nanotechnologie und viele andere

Disziplinen, die auf dem Molekül, seinem Aufbau und seiner Verwendung beruhen, zu ihren Ursprüngen zurückverfolgen. Ganz sicher profitierte die Chemie von anderen wissenschaftlichen Entwicklungen und Disziplinen, genauso wie sie für einige Wissenschaften und Industrien wegbereitend war. Unter anderem haben die Quantenmechanik, analytische Methoden und biologische Techniken von der Strukturaufklärung und der chemischen Synthese profitiert, während die Physik, die Biologie und die Medizin der Chemie Gelegenheiten gegeben haben, Methoden und Funktionen zu entwickeln und die Anwendungsbreite der Chemie über ihre Grenzen hinaus auszuweiten. Eine der lebendigsten und am meisten geschätzten Unterdisziplinen der Chemie ist die organische Synthese, ohne die ein großer Teil der Wissenschaften und Industrie steril geblieben wäre. Die organische Synthese ist die Disziplin, die uns mit jener Vielzahl von Molekülen versorgt, die unsere kostbarsten Güter und Geräte hervorbringen, wie z. B. Wirkstoffe zur Heilung von Krankheiten oder Materialien, die uns helfen, Maschinen zu bauen, zu kommunizieren, zu reisen oder uns zu unterhalten, ganz zu schweigen von den Fortschritten in Ausbildung und Wissenschaft und dem Erreichen von Nachhaltigkeit. Das Aushängeschild der organischen Synthese ist die Totalsynthese, der Zweig der Synthese, der sich mit dem Aufbau der natürlichen Moleküle des Lebens beschäftigt.

Während es weitgehend akzeptiert ist, dass die Wurzeln der Literatur und vieler moderner Künste zum antiken Griechenland zurückgeführt werden können, ist weniger bekannt, dass das gleiche für viele der modernen Wissenschaften gilt.^[1,2] Dies trifft besonders auf das ursprüngliche Atomkonzept zu, wie es von Demokritos (460–370 v. Chr.) und seinem weniger bekannten Lehrer Leukipp (500–430 v. Chr.) im 5. Jahrhundert v. Chr. formuliert wurde. Die fundamentale Natur der Atomtheorie des Demokritos ist in der Beschreibung von George Sarton aus seinem Buch *Ancient Science Through the Golden Age of Greece*^[1] gut zusammengefasst:

„Die Welt ist aus zwei Teilen gemacht, der Vollheit (plēres, stereon) und dem Leeren, dem Vakuum (cenon, manon). Die Vollheit ist in kleine Teilchen unterteilt, genannt Atome (atomon, das was nicht zerschnitten werden kann, unteilbar). Die Atome sind unbegrenzt in ihrer Anzahl, ewig, und vollkommen einfach; sie alle sind gleich in ihren Eigenschaften, aber unterscheiden sich in Gestalt, Anordnung und Position. Jede Substanz, jeder einzelne Gegenstand, ist aus solchen Atomen

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou

Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology, The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
und
Department of Chemistry and Biochemistry, University of California, San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)
E-Mail: kcn@scripps.edu

gemacht, deren Kombinationen unendlich in einer Unendlichkeit an Möglichkeiten sind. Die Gegenstände existieren, solange die Atome, aus denen sie bestehen, zusammenbleiben; sie hören auf zu existieren, wenn ihre Atome sich voneinander entfernen. Die endlosen Veränderungen der Wirklichkeit ergeben sich aus der fortwährenden Aggregation und Disaggregation der Atome.“

Während die Philosophie und Phantasie als Vorläufer der modernen Atomtheorie betrachtet werden können, kann die Alchemie als Vorfahre der modernen praktischen Chemie angesehen werden. Dieses sollte die Wichtigkeit der Metallurgie und verwandter Praktiken in den antiken Zivilisationen in Babylon, Ägypten, Griechenland, China und Rom – die beeindruckend weit fortgeschritten waren, was in der Vielzahl an Artefakten, die sie uns überlassen haben, deutlich wird – keineswegs relativieren.

Vorherrschend im Mittelalter, hatte die Alchemie allerdings nicht nur einen guten Ruf. Alchemisten waren oft verdächtige Charaktere, deren Bestrebungen mit Verschwiegenheit, Mythen, Aberglaube, Scharlatanerie und sogar Satanismus in Verbindung gebracht wurden. Diese Verschwiegenheitskultur unter Alchemisten geht zurück bis zu den frühen Tagen der Metallurgie, als das Wissen um die Extraktion und Manipulation von Metallen sehr geschätzt wurde, da es Reichtum, Macht und Vorherrschaft bedeuten konnte. Allerdings machte sich die Alchemie so auch angreifbar für Kritik, Täuschungsvorwürfe und sogar Diebstahl. Viele Alchemisten versprachen denen, die es sich leisten konnten, mit dem Stein der Weisen aus gewöhnlichen Metallen Gold herzustellen. Manche Alchemisten wurden hingerichtet, nachdem sie ihre Versprechen nicht einlösen konnten. Unter den Alchemisten waren allerdings auch einige talentierte, die bedeutende Beiträge zur Entwicklung der Chemie leisteten. Es ist deshalb gerechtfertigt zu sagen, dass die Bezeichnung „Alchemist“ ein großes Spektrum an Charakteren umfasste, das von echten Chemikern zu wahren Kriminellen reichte, mit Philosophen und Zauberkünstlern dazwischen. Der französische Chemiker Marcellin Berthelot (1827–1907), der die Alchemie ausgiebig studierte und über sie schrieb,^[3] vertrat die Auffassung, dass die moderne Wissenschaft der Chemie aus dieser „Kunst“ hervorging.

Paracelsus (geboren als Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, 1493–1541), ein berühmter Schweizer Alchemist und Arzt, wurde durch seine Rezepte zur Behandlung verschiedener Krankheiten bekannt und glaubte an die Äquivalenz von Giften und Arzneien. Mit seiner berühmten Aussage „Alle Ding' sind Gift, und nichts ohn' Gift; allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist“, verkündete er, dass die Wirkung dieser Substanzen nur von der richtigen Dosis abhängt – ein Prinzip, dass sich mehr oder weniger als richtig herausstellte. Er bestand darauf, dass kein Arzt es sich leisten könne, die Kunst der Chemie zu ignorieren, und setzte sich für die Verwendung von Chemikalien oder Pflanzenextrakten zur Heilung ernster Krankheiten ein. In der Tat ist ihm die Popularisierung des Opiums in der Behandlung vieler Beschwerden zu verdanken, sowie als Droge, wie sich herausstellte. Paracelsus entdeckte außerdem Wasserstoff, den er durch die Reaktion von Schwefelsäure mit Eisenspänen herstellte und „brennendes Gas“ nannte. Dieses

Gas wurde von Henry Cavendish (1731–1810) wiederentdeckt und „brennbare Luft“ genannt. Henning Brand (1630–1710), ein weiterer deutscher Alchemist, entdeckte Phosphor zufällig im Jahre 1669; Phosphor war somit das erste Element, das in der Neuzeit entdeckt wurde.

Königin Christina von Schweden (1626–1689) wird eine Begeisterung für die Alchemie nachgesagt. Sie schrieb im Jahre 1667 über die erfolgreiche Umwandlung von fünfhundert Pfund Blei in Gold, für die ein Holländer nur ein Korn eines roten Pulvers verwendete. Sie ging noch weiter und rühmte die Chemie als eine „wunderschöne Wissenschaft und Schlüssel, der alle Schätze öffnet und zu Gesundheit, Ruhm und Weisheit führt“, und trotz ihres Bedauerns, dass der Ruf der Chemie durch Scharlatane Schaden davongetragen hatte, erklärte sie, dass die Chemie die königliche Wissenschaft bleibe.^[4] Zu dieser Zeit, als Königin Christina durch solche Tricks unterhalten wurde, ging es mit der Alchemie bereits bergab, obwohl es ein weiteres Jahrhundert dauern sollte, bis sie letztendlich nur noch Geschichte war.

Die Alchemie führte langsam zur Wiedergeburt des Gedankens über die Materie und den Ursprung der wahren Chemie. Als Alchemist und Chemiker repräsentiert Robert Boyle (1627–1691),^[5] geboren im von England besetzten Irland, vielleicht mehr als jeder andere den Übergang von der Alchemie zur „modernen Chemie“. Obwohl Boyle oft als Vater der modernen Chemie bezeichnet wird, war seine Chemie nicht wirklich modern. Aber während der Aufstieg dieser Disziplin zu komplex ist und nur schrittweise vonstatten ging, kann Boyle gerechterweise als Großvater der modernen Chemie bezeichnet werden. Seine Hauptbeiträge waren sein Verfechten der chemischen und korpuskularen Philosophien und die Entwicklung der experimentellen Methode in der Chemie. Die letztere wurde von der neu gegründeten Königlichen Gesellschaft Londons gefördert. Boyles Ideen sind in seinem berühmtesten Buch, *The Sceptical Chymist*, veröffentlicht im Jahre 1661, wiedergegeben, ein Jahr nachdem die Königliche Gesellschaft gegründet worden war. Während er als „großartiger Chemiker“ beschrieben wurde, war Boyle auch ein Experimentalist. Seine Methode basierte auf Daten, Reinheit und Quantifizierung.^[6–8]

Quantifizierung und experimentelle Beweise wurden durch Antoine-Lauren de Lavoisier (1743–1794),^[9] dessen Arbeiten einen Quantensprung im Aufkommen der modernen Chemie darstellen, weiterentwickelt (Abbildung 1). Lavoisier – in den Köpfen vieler der Vater der modernen Chemie – begründete seine theoretischen Annahmen auf Verbrennungsexperimenten. Er beschrieb seine Experimente und chemische Philosophie, die das Fundament für die Entwicklung der neuen Wissenschaft der Chemie im 19. Jahrhundert legten, in *Traité élémentaire de chemie*. Lavoisiers zentrales Element war Sauerstoff, da dieser sowohl bei der Verbrennung als auch bei der Acidität und Basizität eine Schlüsselrolle spielte. Danach waren Säuren höhere Oxide der Nichtmetalle, während Basen als niedere Oxide der Metalle betrachtet wurden. Organische Säuren waren Verbindungen, die aus Kohlenwasserstoff-Radikalen und Sauerstoff bestanden, Salze waren Produkte aus der Verbindung von Säuren und Basen. Die wenigen Ausnahmen zu den Regeln



Abbildung 1. Antoine-Laurent de Lavoisier (1743–1794). (Copyright <http://iStockphoto.com>, GeorgiosArt.)

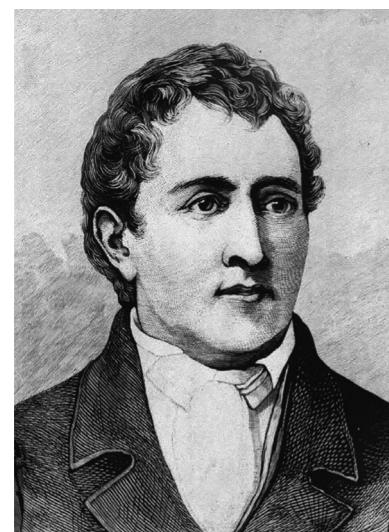


Abbildung 2. Carl Wilhelm Scheele (1742–1786). (Mit freundlicher Genehmigung der Edgar Fahs Smith Collection, University of Pennsylvania.)

wie z.B. derjenigen, dass Sauerstoff in Säuren erforderlich war, wurden mit den Grenzen der damaligen Analytik erklärt.^[6–8]

Lavoisier publizierte eine Liste von Elementen (einschließlich „brennbarer Luft“, die er „Wasserstoff“ nannte), die er genauer definierte, als Boyle es vor ihm getan hatte. Seine vorsichtige Warnung, dass die Elemente in dieser Liste nur so lange als Elemente gezählt werden sollten, bis das Gegenteil durch weitere Zerlegung bewiesen sei, verwandelte sich in eine Prophezeiung, da sich einige von ihnen durch weiteres Experimentieren tatsächlich als falsch herausstellten. Der vorläufige Charakter seiner Liste der Elemente wurde durch die folgenden Worte hervorgehoben:

„So wie die Chemie in Richtung der Vollendung voranschreitet, durch Teilen und Unterteilen, ist es deshalb unmöglich zu sagen, wo sie enden wird; und diese Dinge, die wir zur Zeit vermuten, könnten sich bald als ganz anders herausstellen. Alles, das wir wagen, über eine Substanz auszusagen, muss einfach als gegenwärtiger Stand unseres Wissens betrachtet werden, und soweit es die chemische Analyse bisher zeigen konnte.“^[8]

Lavoisier hatte allerdings keine andere Möglichkeit, zwischen Atomen und chemischen Elementen zu unterscheiden. Diese Unterscheidung und Klärung musste noch einige Jahrzehnte, viele Experimente und zahlreiche, heftige Debatten warten.

Aufgrund ihrer Abstammung von der Alchemie war die Chemie des 18. Jahrhunderts, einschließlich der Lavoisiers, primär anorganischer Natur. Sie behandelte die Metalle und die Gase sowie ihre Verbindungen. Die organische Chemie nahm erst im 19. Jahrhundert Gestalt an, und aus ihr wurden die organische Synthese und die Naturstoffchemie geboren. Ihre Wurzeln können allerdings bis in das 18. Jahrhundert auf die Arbeit der Apotheker und Ärzte zurückgeführt werden, die zu dieser Zeit außerordentlichen Einfluss hatten, da sie als Hüter und Anbieter der Medizin zur Heilung von Krankheiten galten. Einer von ihnen war Carl Wilhelm Scheele

(1742–1786) (Abbildung 2), ein schwedischer Chemiker und Apotheker. Als solcher stellt er vielleicht den Übergang dieser Disziplinen zur organischen Chemie dar, da seine Beiträge zur letzteren Disziplin praktisch und umgestaltend waren. Zusätzlich zum Sauerstoff (vor Priestley) und der Pasteurisation (vor Pasteur) entdeckte Scheele Blausäure, Zitronensäure, Oxalsäure, Harnsäure, Gallussäure sowie die Äpfel- und Milchsäuren und entwickelte und nutzte einige neue Labortechniken.^[6–8]

Dieser Essay gibt einen Überblick über die Entwicklung der organischen Chemie^[6–8] sowie ihrer Grundsätze und Anwendungen, mit einem besonderen Augenmerk auf den Schlüsselentwicklungen im 19. Jahrhundert, die zur Strukturtheorie, der organischen Synthese und der Totalsynthese von Naturstoffen geführt haben.^[10–12]

2. Das Aufkommen des chemischen Atomismus und des Molekülkonzepts

Bei der Beschreibung der recht turbulenten Ereignisse, die zur Etablierung der Atomtheorie und des Molekülkonzepts im 19. Jahrhundert führten, macht es Sinn, mit John Dalton (1766–1844) zu beginnen (Abbildung 3).^[13] Seine Arbeiten waren äußerst einflussreich und ereigneten sich unmittelbar zu Beginn dieser Ära. Dalton argumentierte überzeugend, dass chemische Atome auch physikalische Atome sind, führte die chemische Atomtheorie ein und begann die chemische Atomismus-Bewegung im ersten Jahrzehnt des 19. Jahrhunderts. Zentral zu seinen Ideen war der Grundsatz, dass Atome die kleinste Einheit der chemischen Elemente waren. Zusätzlich zur Atomtheorie entdeckte und verteidigte Dalton eine Anzahl numerischer Gesetze und Leitlinien, die die Regeln festlegten, durch die chemische Verbindungen gesteuert wurden. Unter diesen Regeln waren das Gesetz der Partialdrücke sowie das Gesetz der multiplen Proportionen. Seine Atomtheorie führte zu Atomgewichten, die nicht not-

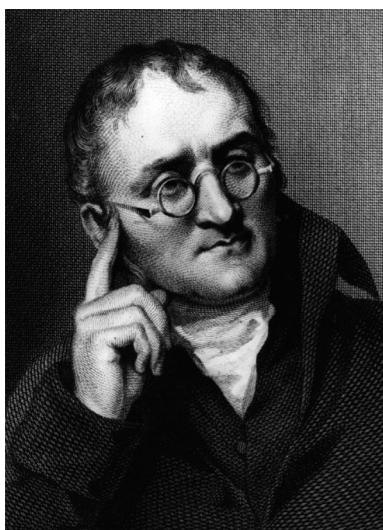


Abbildung 3. John Dalton (1766–1844). (Mit freundlicher Genehmigung der Edgar Fahs Smith Collection, University of Pennsylvania.)

wendigerweise das gleiche waren wie Äquivalentgewichte. Es wurde später erkannt, dass beide Größen über die Wertigkeit (die Anzahl der Atome, mit denen sich ein gegebenes Atom verbinden kann) miteinander durch die Gleichung Atomgewicht = Wertigkeit \times Äquivalentgewicht verwandt sind. Er führte Symbole für jedes Element ein sowie Gruppen solcher Symbole, um Moleküle darzustellen, in denen die Anzahl der Atome jedes Elements festgelegt werden konnte.

Nach Alan Rocke^[6] war einer der ersten, der von Dalton und dessen Ideen zu hören bekam, der schottische Chemiker Thomas Thompson, der später recht anschaulich schrieb:

„Im Jahre 1804, am 26. August, verbrachte ich ein oder zwei Tage in Manchester, und war viel mit Mr. Dalton zusammen. Zu dieser Zeit erklärte er mir seine Ideen bezüglich der Zusammensetzung von Körpern. Ich schrieb damals die Meinungen auf, die er anbot, und der folgende Bericht stammt wörtlich aus meinem Journal dieser Zeit:

Die letzten Teilchen aller einfachen Körper sind Atome, die sich nicht weiter teilen lassen. Diese Atome (zumindest betrachtet zusammen mit ihren Wärmeatmosphären) sind alle Kugeln, und alle besitzen besondere Gewichte, die mit Zahlen gekennzeichnet werden können. Zur größeren Klarheit stellte er Atome der einfachen Körper durch Symbole dar...

Es war diese glückliche Idee, die Atome und Zusammensetzung von Körpern durch Symbole darzustellen, die Mr. Daltons Idee so viel Klarheit verlieh. Ich war entzückt von dem neuen Licht, das sofort meinen Geist erhellt, und erkannte auf einen Blick die Wichtigkeit einer solchen Theorie, wenn sie ganz ausgearbeitet sein würde.“

Mit diesen Ideen ging Dalton bei der Beschreibung des chemischen Atoms als physikalisches Atom weiter als Lavoisier. Letzterer stellte sich Atome als metaphysisch vor und dachte, man könne keine Beweise für sie und ihre Eigenschaften durch Experimentieren erhalten. Lavoisiers Elemente waren die Endprodukte der Analyse, während Dalton glaubte, dass sich die Atome der verschiedenen Elemente –

zusätzlich zu der Tatsache, dass sie der kleinste Teil sind – voneinander in ihren Gewichten unterscheiden.^[6–8]

Ein Zeitgenosse Daltons, wenn nicht sogar ein Rivale, war sein Landsmann Humphry Davy (1778–1829) (Abbildung 4), der die Voltasche Säule und die Elektrolyse in der Chemie



Abbildung 4. Humphry Davy (1778–1829). (Copyright <http://iStockphoto.com>, GeorgiosArt.)

einführte, mit deren Hilfe er die Alkalimetalle Natrium und Kalium durch die Aufspaltung von Soda bzw. Pottasche und die Erdalkalimetalle Barium, Strontium, Calcium und Magnesium sowie Chlor entdeckte. Außerdem identifizierte er Iod und leitete die Existenz des Fluors ab. Davy war der herausragende britische Chemiker seiner Zeit und Präsident der Königlichen Gesellschaft Londons. Seine Vorlesungen waren legendär und machten die Chemie in London attraktiv und angesagt – eine Tradition, die von seinem Nachfolger, Michael Faraday (1791–1867), der die berühmten Weihnachtsvorlesungen für Kinder etablierte und Wissenschaft populär machte, fortgeführt und erweitert wurde. Lavoisiers Behauptung folgend, dass feinere Analysemethoden zur Entdeckung neuer Elemente führen könnten, nutzte er sein voltaisches Batteriegerät und teilte erfolgreich zahlreiche Verbindungen in ihre Bestandteile auf. Im Gegensatz zu Dalton favorisierte er allerdings Äquivalente gegenüber Atomen und war gegenüber der Atomtheorie skeptisch. Er glaubte an die Existenz einer begrenzten Anzahl an Elementen, vielleicht sogar nur eines, was mit Newtons Theorie der Einfachheit der Natur im Einklang war. Als Präsident der Königlichen Gesellschaft machte Davy während der Verleihung der Royal Medal an Dalton klar, dass diese Auszeichnung für das Gesetz der multiplen Proportionen und nicht für die Atomtheorie verliehen wurde, und bezeichnete ihn als Kepler der Chemie (und nicht als Newton), was seine Zweifel an Daltons Atomtheorie signalisierte.^[6–8]

Eine weitere aufstrebende Figur der Chemie zu Beginn des 19. Jahrhunderts war der schwedische Chemiker Jöns Jakob Berzelius (1779–1848) (Abbildung 5). Er war im Labor außerordentlich geschickt und besaß die Fähigkeit, Ideen und



Abbildung 5. Jöns Jakob Berzelius (1779–1848). (Ladsgroup, Wikimedia Commons, Public Domain.)

Konzepte anzupassen, zu klassifizieren und in ganz Europa zu verbreiten, sodass er einer der einflussreichsten Chemiker im ersten Jahrzehnt dieses Jahrhunderts wurde. Er entlehnte seine Konzepte sowohl von Lavoisier als auch Dalton und profitierte von seinen Unterhaltungen mit Davy. Er wandte effizient atomare und elektrochemische Prinzipien an, um so eine vereinigte Theorie der Chemie zu entwickeln, in deren Kern seine Ideen des elektrochemischen Dualismus lagen.^[6–8]

Genau wie Dalton begründete Berzelius seine chemische Philosophie auf den Grundsätzen der Theorien Lavoisiers, nämlich gravimetrischer Stöchiometrie und der Konstanz von basischem Sauerstoff. Allerdings unterschied sich sein Atomismus von dem Daltons in dem Punkt, dass seiner vom Experiment abgeleitet war und zur Theorie führte, während Dalton von der Theorie zum Experiment gelangte. Wie von Rocke,^[6] zitiert, schrieb Berzelius zwischen 1814 und 1815:

„Herr Dalton hat die Methode eines Erfinders gewählt, ausgehend von einem Grundprinzip, von dem er die experimentellen Ergebnisse abzuleiten bestrebt ist. Ich für meinen Teil wurde dazu gezwungen, die Straße eines gewöhnlichen Mannes zu nehmen, eine Anzahl an Experimenten sammelnd, von denen ausgehend ich bestrebt bin, immer allgemeinere Schlussfolgerungen zu ziehen. Ich bin bestrebt, ausgehend vom Experiment in Richtung des Grundprinzips hinaufzusteigen, während Herr Dalton von diesem Prinzip zum Experiment hinabsteigt.“

Diese Aussage sollte jedoch nicht von Berzelius' entschiedenem Verfechten der chemischen Theorie und Hypothese und seinem Glauben an diese ablenken. Er übte seinen Einfluss während seiner Reisen, durch sein Schreiben und, vor allem, durch seine Studenten aus, die in Schlüsselpositionen in Europa, besonders Deutschland, gebracht wurden. Berzelius' einflussreichster Student, Friedrich Wöhler (1800–1882),^[14] war prädestiniert, eine Schlüsselrolle in der Geschichte der organischen Chemie einzunehmen. Wöhler wurde an der Universität Göttingen zum Professor ernannt, wo er Berzelius' Aufzeichnungen aus dem Schwedischen ins

Deutsche übersetzte und so seine Ideen und seinen Einfluss im deutschsprachigen Europa verbreitete.

In der Zwischenzeit gewann eine weitere Größe der europäischen Chemie in Frankreich an Einfluss. Joseph Gay-Lussac (1778–1850) (Abbildung 6) führte zusammen mit



Abbildung 6. Joseph Gay-Lussac (1778–1850). (Daderot, Wikimedia Commons, Public Domain.)

Louis Jaques Thenard (1777–1857) die erste verlässliche Methode zur Elementaranalyse organischer Verbindungen ein. Diese basierte auf dem Erhitzen der Substanz in einem Glasrohr mit Kaliumchlorat als Oxidationsmittel und dem Messen der Menge an Kohlendioxid, das gebildet wurde. Gay-Lussac ging noch weiter und leistete wichtige Beiträge zum Fortschritt der organischen Chemie, wie wir später sehen werden. Sein Einfluss in der Wissenschaft der Chemie wurde ebenfalls durch seine Studenten ausgeübt, von denen der einflussreichste Justus von Liebig (1803–1873) war.^[15]

Liebig kehrte von Paris nach Gießen in Deutschland ungefähr zur selben Zeit zurück, als Wöhler von Stockholm nach Göttingen wechselte, und beide wurden letztendlich Freunde und Kollegen. Zusammen entdeckten sie durch ihre Arbeiten über Cyanate und Fulminate das Phänomen der Isomerie, das zum Verständnis der Struktur des Moleküls beitrug. Ihre Kollaboration über das „Benzoyl“ (Benzaldehyd), das sie aus Bittermandeln isolierten, führte zur Definition des „Benzoylradikals“, einer Gruppe von Atomen, die unverändert eine Serie an Reaktionen überstand. Dieses Radikal wurde später durch die sorgfältige Arbeit von Eilhard Mitscherlich (1794–1863) als „Phenylradikal“ neu definiert – trotz anfänglicher Einsprüche von Liebig.^[6–8]

Die Chemie Lavoisiers, Daltons, Berzelius' und Gay-Lussacs war primär anorganisch und schloss Gase und Elemente ein. Der Aufstieg der organischen Chemie begann am Übergang des 18. zum 19. Jahrhundert, und es dauerte einige Jahrzehnte, bevor sie zu einer exakten Wissenschaft wurde. Die ersten Schritte wurden von Lavoisier mit seinen Studien über organische Säuren und Salze und physiologische Chemie sowie Berzelius mit seinen verlässlichen Elementaranalysen

organischer Substanzen gemacht. Berzelius zeigte sich un-nachgiebig in der Auffassung, dass die Theorien und Methoden der organischen Chemie genutzt werden konnten, um Struktur und Eigenschaften in der organischen Chemie zu erklären. Sein Konservatismus und sein Glaube an das Experiment vor der Theorie führten allerdings dazu, dass er zu lange auf seinem elektrochemischen Dualismus bestand, bis überwältigende Ereignisse seine Ansichten überholten.^[6-8]

Jean-Baptiste André Dumas (1800–1884) wirkte entscheidend bei der Etablierung der Substitutionstheorie in der Chemie mit. Im Jahre 1834 publizierte er seine Theorie der Substitution und ersetzte in Alkohol Wasserstoff mit Chlor, um Chloral zu erhalten.^[6,16] Der junge Franzose Auguste Laurent (1807–1853), ein Student Dumas', sollte mit seiner Doktorarbeit aus dem Jahre 1836, in der er Berzelius' Theorie auf die Probe stellte und seine eigene präsentierte, den nächsten Schritt zur Entfernung von Berzelius' Dualismus machen.^[8] Durch Experimentieren substituierte Laurent ein Wasserstoffatom mit einem Chloratom am Methylradikal der Essigsäure und beobachtete sehr ähnliche Eigenschaften für die neu gebildete Säure. Da Wasserstoff elektropositiv und Chlor elektronegativ war, bedeutete dies, dass die Anordnung der Atome innerhalb des Moleküls mehr ausmachte als die Natur der Atome, wenn es um die Bestimmung der Eigenschaften ging – eine Idee, die mit der Dualismustheorie nicht vereinbar war. Berzelius war anderer Meinung, und Dumas' und Laurents Ideen und Beobachtungen ruhten, bis weitere Ideen aufkamen und neue Persönlichkeiten erschienen. Im Jahre 1845 vereinigten Laurent und Charles Gerhardt (1816–1856)^[17] ihre Ideen und Anstrengungen, um das zunehmende Chaos der rasch ansteigenden Zahl synthetisierter organischer Verbindungen in Ordnung zu bringen. Sie schlugen zwei Arten der Klassifizierung vor, die mehr mit Gerhardt als mit Laurent in Verbindung gebracht werden: die der „Homologen“ wie in der Reihe der „Paraffine“ und „Alkohole“, und die der „Typen“ wie im „Wassertyp“ und „Amintyp“. Vorgeschlagen im Jahre 1853, basierte die Theorie der Typen auf der Idee der Substitution und ging davon aus, dass alle organischen Verbindungen zu drei Grundtypen gehörten, nämlich abgeleitet von Wasserstoff (H-H), Wasser (H-O-H) und Ammoniak [H-N-(H)-H]. Da Wasserstoff, Wasser und Ammoniak alle anorganisch waren, schuf die Typentheorie eine Brücke zwischen der organischen und anorganischen Chemie – eine Eigenschaft, die sie an Attraktivität gewinnen ließ.^[6-8]

Zum Aufstieg der Substitutions- und Typentheorie von Dumas, Gerhardt und Laurent trugen einige andere Chemiker bei, von denen der prominenteste der Engländer Alexander Williamson (1824–1904) war, dessen Synthese von Ether und seine Klassifizierung als „Wassertyp“ in den frühen 1850er Jahren richtungsweisend waren. Zusätzlich dazu, dass sie Gerhardt veranlasste, beginnend im Jahre 1852 eine Anzahl an Säureanhydriden herzustellen, von denen das der Benzoesäure das erste war, beeinflusste Williamsons Arbeit die Arbeit von William Odling (1829–1921), C. Adolphe Wurtz (1817–1884) und August Kekulé (1829–1896), von denen alle bedeutend zu den bald aufkommenden Theorien der Valenz und Struktur beitragen sollten. In den 1840er Jahren verkündete Liebig, dass Ammoniak als der Grundtyp aller

organischen Basen betrachtet werden könne, und schlug vor, dass ethylsubstituierter Ammoniak synthetisierbar sei. Seine Vorhersage sollte bald durch zwei seiner Studenten bestätigt werden: Wurtz, der Ethylamin herstellte, und August Wilhelm von Hofmann (1818–1892), der eine Reihe sekundärer und tertiärer Amine synthetisierte. Williamsons ursprüngliche Synthese von Ether und anderen Etherotypen sowie seine Konzepte der „monobasischen“ oder „dibasischen“ Gruppen fanden Anklang. Nach Alan Rocke^[6] beinhalteten diese Ideen „die Saat für die Theorien von Valenz und Struktur“.

Die Radikaltheorie wurde anfänglich von Lavoisier entworfen, um die Salzbildung von anorganischen und organischen Säuren zu erklären, und daraufhin durch Daltons Atomtheorie und Berzelius' Ideen zum elektrochemischen Dualismus erweitert. Radikale im Allgemeinen wurden als stabile Anordnungen von Atomen verstanden, die als solche verschiedene chemische Transformationen überstanden. Liebigs und Wöhlers gemeinsamen Arbeit und Erkennung des „Benzoyl-“ (in Wahrheit „Phenyl-“) Radikals im Jahre 1832 signalisierten den Eingang des Radikalkonzepts vom anorganischen zum organischen Bereich der Chemie. Von diesem Zeitpunkt an fand die Radikaltheorie mehr und mehr Anklang und wurde zur gängigen Theorie, nachdem mehr Radikale aufgezeigt und der Liste hinzugefügt worden waren.^[6]

Obwohl sie sich anfangs deutlich unterschieden, kamen die Gerhardtsche Typentheorie und die Radikaltheorie, so wie sie in die organische Chemie eingeführt worden war, letztlich zusammen und trugen zur Vereinheitlichung der Chemie und dem Niedergang der alten Ideen bei, von denen die Berzeliusche Theorie des elektrochemischen Dualismus am erwähnenswertesten ist. Getragen von Liebig, Wöhler und anderen, verbreitete sich die Revolte gegen Berzelius in den späten 1840er und frühen 1850er Jahren in ganz Europa, die Verwirrung über Atomgewichte und Äquivalente vernebelte jedoch weiter die Struktur des Moleküls. Dieser Nebel begann sich allerdings bald zu lichten, und das Bild des Moleküls geriet immer mehr ins Blickfeld, je mehr die Strukturtheorie Gestalt annahm, beginnend mit einer Anzahl an theoretischen Veröffentlichungen, die in den späten 1850er Jahren erschienen.

Ein Student Liebigs, Friedrich August Kekulé (Abbildung 7), war in der deutschen Philosophie der Chemie geschult und erweiterte diese mit den neuesten Theorien und Ideen, die in Paris und London aufkamen. Die essentiellen Elemente der aufkommenden Theorien von Valenz und Struktur kamen aus verschiedenen Schulen zusammen, einschließlich der von Williamson, Gerhardt, Edward Frankland (1825–1899), Odling, Wurtz, Hofmann und Kekulé. Beim Versuch, das Ethylradikal zu synthetisieren, erhitzte Frankland Zink mit Ethyliodid und erhielt Diethylzink, die erste wahre metallorganische Verbindung. Dadurch führte er die metallorganische Chemie als neuen Zwieg der Chemie ein, entwickelte aber auch die Theorie der Valenz weiter.^[18] Die Ideen waren allerdings diffus, und eine vereinheitlichte Theorie war nötig, um sie zu vereinigen und die Atomvalenz und die Molekülstruktur zu erklären. Der Anfang dieser Klärung kam in Gestalt einer Anzahl an Publikationen in den späten 1850er und 1860er Jahren. Unter diesen waren zwei

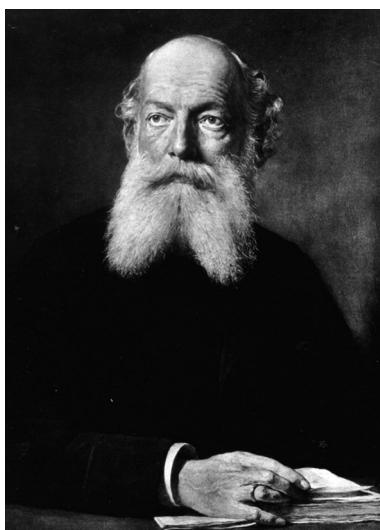


Abbildung 7. Friedrich August Kekulé (1829–1896). (Mit freundlicher Genehmigung der Edgar Fahs Smith Collection, University of Pennsylvania.)

theoretische Artikel von Kekulé, die in den Jahren 1857 und 1858 erschienen.^[19] Es ist seine zweite Publikation, die die meisten Historiker als Geburt seiner Theorien betrachten. In ihr kristallisierten sich die Verallgemeinerungen der Theorien und Ideen bezüglich der Struktur, die er in seinen früheren Publikationen gemacht hatte, mit größerer Klarheit heraus. Die Arbeiten von Williamson, Odling und Gerhardt anerkennend, betonte Kekulé, dass man zur Betrachtung der Molekülstruktur über die Gruppierungen hinaus und hinunter bis zur atomaren Ebene gehen müsse, und schloss eine Beschreibung der Natur des Kohlenstoffs, seines tetravalenten Charakters (vieratomig oder tetrabasisch) und seiner Fähigkeit, Bindungen mit sich selbst einzugehen, mit ein. Die dritte und am gründlichsten ausgearbeitete Idee Kekulés über die Struktur lässt sich in seinem berühmten Lehrbuch finden, das in Teilen im Zeitraum 1859–1866 erschien (Band 1 und 2, von denen jeder aus drei Fasikeln bestand; diese Arbeiten wurden später als *Chemie der Benzolderivate oder der Aromatischen Substanzen* fortgeführt). Auf den Seiten dieses Buchs tauchten Kekulés „Wurstformel“ zum ersten Mal auf.^[6]

Kekulés Beiträge zur Theorie der Struktur wurden unmittelbar und, mit eingen Ausnahmen, breit akzeptiert, aber wie erwartet gab es einige Debatten bezüglich der Urheberschaft und des Verdienstes. Diese Debatten schlossen den Fall des schottischen Chemikers Archibald S. Couper (1831–1892) ein, der einen Artikel^[20] einen Monat nach Kekulés Meilenstein-Artikel von 1858 mit Ideen veröffentlichte, die denjenigen in Kekulés Artikel auf bemerkenswerte Weise ähnelten. Dank seiner Berühmtheit und der früheren Veröffentlichung erhielt Kekulé den größten Teil der Anerkennung für diese Ideen. Der Russe Alexandre Butlerov (1828–1886) ist ein weiterer Chemiker, dem Ideen über die Struktur ähnlich zu denen Kekulés zugeschrieben werden, der aber, wenn überhaupt, wenig Anerkennung in jener Zeit bekam.^[6] Der Österreicher Joseph Loschmidt (1829–1895) publizierte ein Buch im Jahre 1861^[21] mit Ringstrukturen für Benzol und einigen seiner Derivate, die denen von Kekulé vorgestellten

ähnlich sind. Allerdings wurde ihre Bedeutung als Vorläufer der letzteren diskutiert und als Missverständnis interpretiert.^[6]

Zusätzlich zu den obigen Betrachtungen gab es weitere Ereignisse, die deutlich und synergistisch zur Lösung des Atomgewicht-Rätsels und dem Aufkommen des Molekülkonzepts beitrugen.^[6–8] Der Übergang des Lavoisierschen provisorischen Charakters der Elemente bis zur weiteren Zerlegung zu den Daltonischen unteilbaren Atomen, die zu den verschiedenen Elementen gehörten, implizierte konstante Atomgewichte. Atome waren unveränderlich, aber ihr Anteil in Bezug zu anderen Atomen konnte variieren, wobei kleine ganze Zahlen in diesen Verbindungen bevorzugt waren. Ungefähr zur selben Zeit, zu der Dalton's Atomtheorie erschien, beobachtete Gay-Lussac zum ersten Mal, dass Sauerstoff und Wasserstoff Wasser bildeten, wenn man sie in einem Volumenverhältnis von 1:2 kombinierte, und machte aus dieser Entdeckung ein allgemeines Gesetz zur Kombination von Gasvolumina, ein Gegenstück zum Gesetz der multipliken Proportionen zur Analyse und der Kombination von Gewichten, wie von Dalton vorgestellt. Die beiden Gesetze, von denen das erste auf der volumetrischen Analyse und das zweite auf der gravimetrischen Analyse beruht, geben einen entscheidenden Hinweis, aber es schien keinen Weg zu geben, sie zu einer Theorie zu vereinheitlichen. Im Jahre 1811 veröffentlichte der Italiener Amedeo Avogadro (1776–1856) (Abbildung 8) (auf italienisch) einen Artikel im



Abbildung 8. Amedeo Avogadro (1776–1856). (Mit freundlicher Genehmigung der Edgar Fahs Smith Collection, University of Pennsylvania.)

Journal de Physique, in dem er eine Erklärung von Gay-Lussacs Gesetz gab. In der nun als Avogadro-Hypothese bekannten Abhandlung stellte er fest, dass gleiche Volumina von Gasen derselben Temperatur und desselben Drucks die gleiche Anzahl an Teilchen (Atomen oder Molekülen) enthalten. Dies bedeutete, dass die Kombination der Volumina in Verhältnissen kleiner ganzer Zahlen der Kombination von Teilchen in Verhältnissen kleiner ganzer Zahlen entspricht –

eine Einsicht, die Daltons Gesetz der multiplen Proportionen mit Gay-Lussacs Gesetz in Einklang brachte. Diese Schlussfolgerung wurde allerdings in der chemischen Fachwelt erst einige Jahre später anerkannt. Einige erklären diese Verzögerung mit dem niedrigen Profil des Journals (in Chemikerkreisen) sowie der Sprache, in der der Artikel veröffentlicht war. Der Hauptgrund allerdings, so schreibt Trevor H. Levere in seinem Buch *Transforming Matter*,^[8] könnte in den Axiomen des unteilbaren Atoms und der verbotenen Vereinigung von Atomen derselben Elemente liegen, worauf Dalton, dessen Einfluss in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts überragend war, bestand.

Während sein Prinzip des unteilbaren Atoms korrekt war und angemessen gestützt werden konnte, war Daltons Axiom, das es zwei gleichen Atomen nicht erlaubte, sich miteinander zu zweiatomigen Molekülen zu verbinden (d.h. zwei Sauerstoff- oder Wasserstoffatome konnten sich nicht zu O_2 bzw. H_2 verbinden) ein Hindernis für die Akzeptanz der Ideen Avogadros zu früheren Zeiten. Außerdem widersprachen diese Ideen den Theorien einer weiteren einflussreichen Person, nämlich Berzelius, über den elektrischen Dualismus, die ebenfalls keine Verbindung von Atomen gleicher Art erlaubten. Unter jenen, die es wagten, sich gegen Berzelius' Doktrin zu stellen, waren Gerhardt und Laurent, die der Avogadroschen Philosophie folgten und die Vereinigung von Volumina anstelle der Gewichte und Äquivalente verwendeten. Sie leiteten die zweiatomige Natur des Sauerstoffs und Wasserstoffs ab, die sich letztlich als so fundamental für die Definition von Atomgewichten erwiesen. Nach Berzelius' Tod im Jahre 1848 erlangten Gerhardts und Laurents Ideen langsam Anerkennung. Für die schrittweise Akzeptanz dieser Ideen und der Avogadro-Hypothese waren die Beiträge eines weiteren Italieners und Studenten Avogadros, Stanislao Cannizzaro (1826–1910) (Abbildung 9), ausschlaggebend. Sein erster Streifzug durch die Debatte ergab sich im Jahre 1858 in Form einer Publikation mit dem Titel „Entwurf eines Kurses in Chemischer Philosophie“,^[22] in der er Avogadros Ideen verteidigte und eine Rückkehr von Äquivalenten zu-

rück zu modifizierten Atomgewichten empfahl. In seiner Publikation stellte er fest: „Das Atomgewicht eines Elements ist das geringste Gewicht desselben, das im Molekulargewicht von einer beliebigen seiner Verbindungen zugegen ist.“ Am Ende der 1840er Jahre schien eine Auflösung bevorzustehen, aber zuerst mussten alle beteiligten Parteien in Körper und Geist zusammenkommen.^[6–8]

Kekulé hatte im Jahre 1859 die Idee einer internationalen Konferenz, um gegenwärtige Fragestellungen der Chemie anzugehen, und organisierte mit enthusiastischer Befürwortung von Wurtz die Karlsruher Konferenz, einem der historisch bedeutendsten je abgehaltenen Treffen von Chemikern. Der Kongress, der vom 3. bis zum 5. September 1860 in Karlsruhe stattfand, wurde von 146 Chemikern aus 11 Ländern besucht. Einige sagten ab und meldeten ihren Widerstand gegen Kekulé und ihren Widerspruch zu dem an, was er und seine Unterstützer vermutlich vorschlagen würden. In Karlsruhe dominierten erwartungsgemäß Kekulé und Cannizzaro die Diskussionen.

Cannizzaro trug energisch seine Ideen vor, die auf Avogadros Hypothese basierten und zwei Jahre zuvor in seiner Publikation ausgedrückt worden waren, und zeigte sich als überzeugend und einfussreich. Kekulé unterschied Atome von Molekülen, aber war sehr vorsichtig darin, chemische Moleküle nicht mit physikalischen Molekülen wie in der kinetischen Gastheorie gleichzusetzen, was immer noch einige Unklarheiten unaufgelöst ließ. Es schien, als stritten Kekulé und Cannizzaro über triviale Unterschiede, wie es Wurtz ausdrückte, aber am Ende gab es eine allgemeine Zustimmung zu Cannizzaros Argumenten zu atomaren und molekularen Größen, basierend auf sowohl chemischen als auch physikalischen Daten. Aber obwohl Cannizzaros Auftritt entscheidend war, war das Ergebnis der Konferenz das Ergebnis der schrittweisen Reform, die während der vorangegangenen Jahrzehnten des 19. Jahrhunderts stattgefunden hatte, beginnend mit Dalton, Gay-Lussac, Avogadro, Berzelius sowie der französisch-englischen Schule von Gerhardt, Laurent, Wurtz, Williamson, Odling und anderen. Rocke^[6] beschreibt die Ereignisse in Karlsruhe wie folgt:

„Die miteinander kämpfenden Armeen, die sich in Karlsruhe trafen, waren die Atomisten und die deutlich unterrepräsentierten Äquivalentisten. Der Krieg war allerdings so gut wie gewonnen. Gerhardt und Laurent empfahlen seit 1842 im Wesentlichen das Atomgewichtssystem nach Berzelius, das so modifiziert worden war, dass konsistente molekulare Größen erhalten wurden. Williamson trat ihrem Lager im Jahre 1849 bei, Odling und Kekulé im Jahre 1854. Wurtz und Hofmann empfahlen beide die konzeptionelle Reform von ungefähr 1850, obwohl Wurtz erst im Jahre 1859 und Hofmann im Jahre 1860 die Atomgewichtsschreibweise zu nutzen begannen. Zu der Zeit, als nach Karlsruhe eingeladen wurde, waren die Äquivalentisten auf dem Rückzug, wie aus den Antworten Kolbes und Berthelots auf diese Einladung deutlich wird. So gar die, die weiterhin die Äquivalentformeln nutzten, wie Liebig und Gmelin, glaubten an die Richtigkeit der Atomtheorie. Das Ergebnis der Abstimmung über die Resolution, fortan nur die reformierten Atomgewichte in Formeln zu nutzen, war vorweggenommen.“



Abbildung 9. Stanislao Cannizzaro (1826–1910). (Copyright <http://iStockphoto.com, denisk0.>)

Zusätzlich zu der Einigung auf Atomgewichte und chemischen Formeln verabschiedete die Karlsruhe-Konferenz eine Resolution zu Äquivalenten, die allerdings bestimmte Zweideutigkeiten und Verwirrungen ließ, die so lange nachklangen, bis sich die Theorie der Valenz durchsetzte.

Einer der Besucher der Karlsruhe Konferenz war der junge Russe Dmitri I. Mendeléev (1834–1907) (Abbildung 10), der später das erste Periodensystem der Elemente

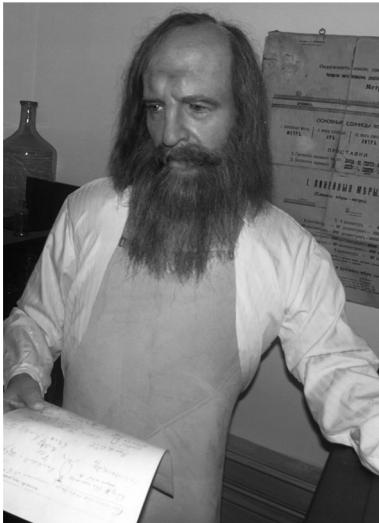


Abbildung 10. Dmitri I. Mendeléev (1834–1907). (Foto: K. C. Nicolaou, Vodka Museum, St. Petersburg, Russland.)

entwickeln sollte, das einige Male revidiert wurde und sich zu unserem heutigen Periodensystem entwickelte. Diese Entwicklung war von besonderer Bedeutung für das Verstehen, Systematisieren und Voranbringen der Chemie, ganz zu schweigen von der Lehre. Eines der Ergebnisse dieser Entwicklung war, dass die Existenz mehrerer Elemente vorausgesagt wurde und diese später entdeckt wurden und die leeren Felder im Periodensystem füllten. Ein weiteres war die Vorhersage der Eigenschaften der Elemente in Abhängigkeit von ihrer Position im Periodensystem.

Im Jahre 1865 publizierte Kekulé die Ringstruktur des Benzols, mehr oder weniger so, wie wir sie heute kennen,^[23] und behauptete später, dass ein Traum die Inspiration für seine hexagonale Abbildung war. Er führte auch graphische Formeln mit tetravalenten Kohlenstoffatomen und Bindungen zu anderen Atomen ein. Zusammen mit dem Fazit der Karlsruher Konferenz signalisierte diese Publikation eine neue Epoche der organischen Chemie, eine, die die Forschung sowohl in akademischen als auch industriellen Laboratorien revolutionieren würde, mit all den Vorzügen für die Wissenschaft und die Gesellschaft, die wir seitdem kennengelernt haben. Die Ereignisse beginnend im Jahre 1840, die zur Strukturtheorie führten, zusammenfassend, schrieb Kekulé später:

„Vor jetzt 50 Jahren hatte sich der Strom in zwei Arme getheilt; der eine floss, meist auf französischem Boden, durch üppige, blumenreiche Gefilde, and die ihm Folgenden, Laurent und Dumas an der Spitze, konnten auf der ganzen Fahrt fast

mühelos die reichste Ernte einheimsen. Der andere schlug die Richtung ein, die ein seit langem bewährter, von dem großen Schweden Berzelius aufgepflanzter Wegweiser andeutete. Er führte vielfach durch zertrümmertes Gestein und kam erst später wieder in fruchtbare Land. Schließlich, als beide Zweige sich schon wesentlich genähert hatten, trennte sie ein Gestüpp von Missverständnissen; die noch immer getrennt Einherfahrenden sahen sich nicht und verstanden ihre Sprache nicht. Da erscholl plötzlich lautes Hurrah in der Heerschaar der Typiker. Die Anderen waren auch angekommen; Frankland an der Spitze. Man sah jetzt, dass man, wenn auch auf verschiedenen Wegen, demselben Ziele zugestrebte hatte. Man tauschte seine Erfahrungen aus; jede Partei zog Vortheil aus den Errungenschaften der anderen, und mit vereinten Kräften fuhr man auf dem wieder einheitlichen Strom durch die fruchtbaren Gefilde weiter. Nur Einzelne hielten sich schmollend zur Seite; sie meinten, sie allein hätten den richtigen Weg eingeschlagen, sie allein befänden sich im richtigen Fahrwasser, aber sie folgten dem Strom.“^[6]

Kekulé wurde vergöttert, und seine Arbeiten wurden gefeiert und bei einem festlichen Bankett, dem 1890 in Berlin gehaltenen Benzolfest, als Grundstein der modernen organischen Chemie bejubelt.

Die Verwendung der Bindungstheorie in Kombination mit der Vierwertigkeit des Kohlenstoffs wurde als Strukturtheorie organischer Verbindungen bekannt. Die organische Chemie war auf dem Weg, rational und strukturbasiert zu werden. Etwas Wichtiges fehlte allerdings noch: die dreidimensionale Anordnung der Moleküle.

Das Phänomen der molekularen Händigkeit, später Chiralität genannt, sollte eine wichtige Rolle in den nächsten Entwicklungen in der Strukturtheorie spielen. Seine Geschichte begann mit den Untersuchungen des Franzosen Jean-Baptiste Biot (1774–1862) mit Quarz-Kristallen, die aufgrund ihrer Helizität chiral waren, was sich durch die Eigenschaft der optischen Rotation manifestierte. Biot entdeckte bald darauf optische Aktivität in mehreren organischen Verbindungen natürlichen Ursprungs. Louis Pasteur (1822–1895), Biots Student, entdeckte die beiden enantiomeren Formen der Weinsäurekristalle. Er trennte sie per Hand unter dem Mikroskop und zeigte, dass sie polarisiertes Licht um denselben Betrag in entgegengesetzte Richtungen drehten. Berzelius und Biot fanden, dass Milch- und Weinsäure, die beide zuerst von Scheele isoliert worden waren, in zwei verschiedenen Formen existierten – eine zeigte optische Aktivität, die andere nicht. Biot nannte die optisch inaktive Weinsäure racemische Säure – abgeleitet von dem lateinischen Wort *racemus*, was Weintraube bedeutet, aus der sie isoliert wurde. Biot hatte bereits erkannt, dass organische Verbindungen, im Gegensatz zu Quarz, ihre optische Aktivität behielten, nachdem sie geschmolzen oder gelöst worden waren, was bedeutete, dass diese Eigenschaft ihren molekularen Strukturen zugeordnet werden konnte und nicht der Struktur eines molekularen Aggregats, wie z. B. eines Kristalls.^[4,6,8]

Der nächste Fortschritt kam von Jacobus van't Hoff (1852–1911) und Joseph Le Bel (1847–1930), die beide Studenten von Wurtz in Paris waren. Im Jahre 1874 entwickelten van't Hoff und Le Bel das Konzept des tetraedrischen Koh-

lenstoffs mit seinen vier Valenzen (oder Bindungen), die auf die vier Ecken des Tetraeders zeigten, an denen sich die vier Substituenten befanden, weiter. Diese Anordnung würde, mit vier verschiedenen Substituenten, den Ursprung der molekularen „Händigkeit“ oder Chiralität erklären. Die Hypothese war überzeugend, außer für Kolbe, der seinen Widerpruch einlegte, genauso wie er es zuvor gegen die Theorien der französischen Schule und Kekulés Strukturbetrachtungen getan hatte. Wenn sie wahr wäre, würde diese Theorie einen Beweis für die strukturelle Basis von Molekülen als geordnete Ansammlungen von Atomen, die in spezifischen Anordnungen verbunden sind, liefern.^[8] Langsam setzte sich die vollständige Strukturtheorie durch, obwohl der endgültige Beweis erst später, mit dem Aufkommen der Röntgenstrukturanalyse, geliefert werden sollte. Van't Hoff sollte der erste Chemie-Nobelpreisträger (1901) werden. Die Ehrung durch den Nobelpreis erfolgte allerdings „in Anerkennung der außergewöhnlichen Dienste, die er durch die Entdeckung der Gesetze der chemischen Dynamik und des osmotischen Drucks in Lösungen geleistet hat“, und nicht für die Stereochemie – ein Zeichen für die Skepsis gegenüber van't Hoffs Theorien zu dieser Zeit.

Die graphischen Strukturformeln gaben der organischen Chemie einen gewaltigen Schub, insbesondere der organischen Synthese, wo Chemiker für gewöhnlich die Formel einer Verbindung auf ein Blatt Papier oder an die Tafel schrieben und daraufhin ins Labor gingen und sie synthetisierten, wobei sie sich fortan darüber im Klaren waren, welche Bindungen geknüpft und welche gebrochen wurden. Vorhersagen über das Resultat von Reaktionen konnten gemacht und durch Experimentieren bestätigt werden. Die organische Chemie konnte auf einer rationalen Grundlage gelehrt werden, und die Syntheseplanung führte zu leistungsfähigen Prozessen zur Produktion von Chemikalien, natürlichen sowie erdachten. Das letzte Jahrzehnt des 19. Jahrhunderts sah eine dramatische Ausdehnung der chemischen Industrie, insbesondere der Farbstoff- und pharmazeutischen Industrie – alles wegen der theoretischen Arbeiten von Kekulé, van't Hoff, Le Bel und anderen, die die Struktur des Moleküls wie in Benzol und seinen Derivaten und die tetraedrische Anordnung des Kohlenstoffs offenlegten.

Das 20. Jahrhundert leitete außerordentlich bedeutsame Fortschritte in der theoretischen Chemie ein, die zu einem noch besseren Verständnis der chemischen Bindung und der Struktur des Moleküls führten. Diese Fortschritte wurden durch die Etablierung der Quantenmechanik ermöglicht, einer Theorie, die ihren Ursprung in den Arbeiten vieler Größen in der Physik hatte, unter anderem Max Planck (1858–1947), Albert Einstein (1879–1955), Werner Heisenberg (1901–1976), Niels Bohr (1885–1962), Max Born (1882–1970), Louis de Broglie (1892–1987), Erwin Schrödinger (1887–1961), John von Neumann (1903–1957), Wolfgang Pauli (1900–1958) und Paul Dirac (1902–1984).

Unter den vielen, die die Quantenmechanik in die Chemie einführten und anwendeten, war es Linus C. Pauling (1901–1994)^[24,25] – Chemiker, Physiker und Mathematiker –, der den größten Einfluss auf dem Gebiet hatte, das durch die Fusion von Physik und Chemie entstanden war. In seinem legendären Buch *The Nature of the Chemical Bond*,^[26] zuerst

im Jahre 1939 publiziert, formulierte Pauling seine Ideen, dass sich Atome Elektronen teilen, sowie die Ideen der Elektronenorbitalhybridisierung, der Natur der chemischen Bindung, der Resonanz, Elektronegativität, ionischer und kovalenter Bindungen, Van-der-Waals-Wechselwirkungen, Aromatizität, der Struktur von Benzol und der Wasserstoffbindung, neben anderen drängenden Fragen seiner Zeit.^[24–26] Seine Einsichten kombiniert mit den Beiträgen anderer herausragender physikalischen Chemiker dieser Zeit, einschließlich G. N. Lewis (1875–1946), Irving Langmuir (1881–1957), Robert Mulliken (1896–1986) und Erich Hückel (1896–1980), legten den Grundstein, auf dem die Wissenschaft der Chemie und ein großer Teil der Biologie in den späteren Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts errichtet wurden. Nachdem sie weiterentwickelt und verfeinert worden war,^[27] unterstützte die Quantentheorie die Fortschritte in der experimentellen Chemie und Biochemie immens, einschließlich der chemischen Synthese und der Strukturbiochemie, und lieferte Vorhersagen und Erklärungen für unzählbar viele chemische Phänomene. Pauling gewann zwei Nobelpreise, den ersten in Chemie (1954, „für seine Forschung über die Natur der chemischen Bindung und ihre Anwendung zur Aufklärung der Struktur komplexer Substanzen“) und den zweiten für Frieden (1962).

3. Naturstoffe, organische Synthese und Totalsynthese

Die organische Chemie machte ihre ersten Schritte in der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts mit Lavoisier in Frankreich und Scheele in Schweden. Von vielen als Vater der Naturstoffchemie betrachtet, entdeckte Scheele viele Naturstoffe des Säuretyps mit seinen erfundenen und verbesserten Labortechniken, die Säure-Base-Salzbildung, Salz-Zersetzung und Extraktion einschlossen. Seinen Säure-Entdeckungen folgte die Entdeckung der ersten natürlich vorkommenden Base oder eines „Alkaloids“ der Natur, nämlich Morphin. Die Apotheker Jean-Francois Derosne (1779–1855) und M. Armand Séguin (1767–1835) in Paris und Friedrich Sertürner (1783–1841) in Deutschland isolierten zuerst ein Morphinsalz aus Opium im Jahre 1805. Sertürner erkannte, dass das Originalisolat ein Salz war und versuchte daraufhin, die Base zu isolieren. Bald sollte eine komplette neue Familie von Alkaloiden in Paris entdeckt werden, wobei Louis Nicolas Vauquelin (1763–1829) und Gay-Lussac mit ihren Studenten den Weg ebneten. Unter den anderen berühmtesten Alkaloiden, die im frühen 19. Jahrhundert entdeckt wurden, waren Chinin und Strychnin, über die wir später mehr diskutieren werden. Zuerst isoliert aus menschlichem Urin durch Hilaire M. Rouelle (1718–1779) im Jahre 1773, sollte Harnstoff eine Hauptrolle in der Geschichte der Chemie spielen, da seine Laborsynthese aus Ammoniumisocyanat durch Wöhler (Abbildung 11) im Jahre 1828 in den Köpfen vieler die Geburt der organischen Synthese darstellt,^[28] so zufällig wie sie auch war (einige betrachten die Synthese von Essigsäure als wahren Beginn der organischen Synthese, siehe unten). Dies war nicht nur ein frühes Beispiel des Phänomens der Isomerie (zwischen Ammoniumisocyanat und Harnstoff),

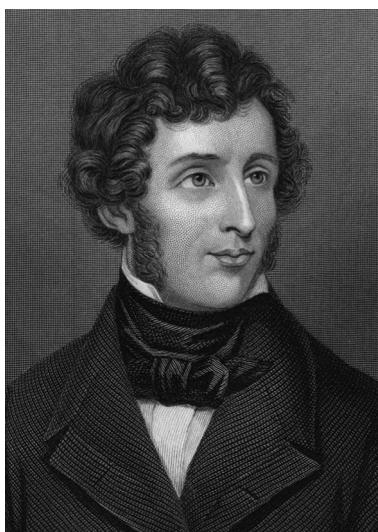


Abbildung 11. Friedrich Wöhler (1800–1882). (Mit freundlicher Genehmigung der Edgar Fahs Smith Collection, University of Pennsylvania.)

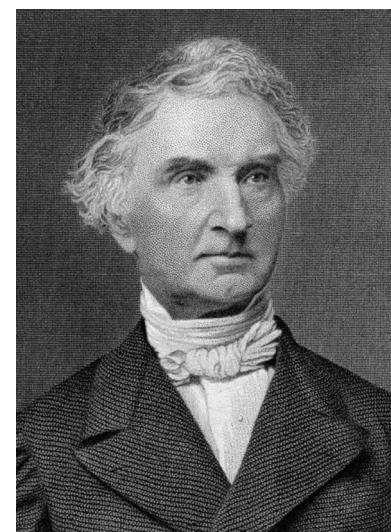


Abbildung 12. Justus von Liebig (1803–1873). (Mit freundlicher Genehmigung der Edgar Fahs Smith Collection, University of Pennsylvania.)

sondern – was viel wichtiger ist – demonstrierte anschaulich, dass der Mensch die natürlichen Moleküle des Lebens synthetisieren kann, obwohl es frühere Beispiele von Laborsynthesen einfacher organischer Verbindungen gegeben hatte. So ergab es sich, dass aus der 1793 als „die Wissenschaft der Analytik“ definierten Chemie ein paar Jahrzehnte später ein neuer Zweig dieser Wissenschaft, die chemische Synthese, entstand, wie von Marcellin Berthelot (1827–1907) im Jahre 1860 beschrieben:^[29,30]

„Seine analytische Arbeit vollendet, beabsichtigt der Chemiker, wieder zusammenzusetzen, was er zerstört hat; er nimmt als Anfangspunkt das ultimative Produkt seiner Analyse, d. h. einfache Körper, und er zwingt sie dazu, sich wieder miteinander zu vereinigen und durch ihre Verbindung dieselben natürlichen Prinzipien wieder aufzubauen, die alles Materielle konstituieren. Dies ist das Ziel der chemischen Synthese.“^[29]

Später wurde diese generelle Beschreibung der Synthese präziser formuliert, um spezifischere Operationen miteinzuschließen,^[29] nämlich: a) Bildung eines organischen Naturstoff aus einem einfacheren Naturstoff; b) Bildung eines organischen Naturstoffs aus einer künstlichen Verbindung; c) Bildung eines organischen Naturstoffs direkt aus den Elementen; d) Bildung einer künstlichen organischen Verbindung aus einer anderen künstlichen Verbindung; e) Bildung einer künstlichen organischen Verbindung direkt aus den Elementen; f) Bildung einer künstlichen organischen Verbindung aus einer natürlichen einfacheren Struktur. Heute können all diese Beschreibungen in einer ausgedehnten Definition der Synthese zusammengefasst werden, um den Aufbau einer chemischen Verbindung aus einer anderen Verbindung oder aus Elementen zu beschreiben. Organische Synthese bezieht sich auf den Aufbau der Verbindungen des Kohlenstoffs, besonders jener, die in lebenden Systemen gefunden werden.

Drei Jahre vor der folgenschweren Synthese von Harnstoff durch Wöhler war Liebig (Abbildung 12) in Gießen zum Professor ernannt worden. Für die nächsten 28 Jahre führte er

eine Revolution in der organischen Chemie an, die nicht nur für ihre Anzahl organischer Verbindungen bekannt war, die analysiert und synthetisiert wurden, sondern auch für die Anzahl und Vormachtstellung der Chemiker, die aus dieser Schule der Chemie hervorgingen. Liebigs Schüler verbreiteten die Wissenschaft der organischen Chemie und organischen Synthese in ganz Europa. Er erreichte in der Elementaranalyse organischer Verbindungen durch seinen Pottasche-Apparat, der die Menge Kohlendioxid maß, die von einer Verbindung durch Verbrennung produziert wurde, eine neue Ebene der Genauigkeit. Einige der berühmtesten Naturstoffe dieser Zeit, einschließlich Morphin, Chinin und Strychnin, wurden in seinem Labor analysiert. Besonders wichtig war die Tatsache, dass Liebig der Chemie nie dagewesenes Ansehen einbrachte und das Lehrlabormodell einführte, bei dem der Professor der Gruppenleiter mehrerer Studenten war, die in seinem Labor unter seiner Betreuung lernten und arbeiteten. Dieses Modell, das immer noch in der ganzen Welt praktiziert wird, wurde in andere Länder exportiert, einschließlich England und Amerika, wo es einen außerordentlichen Einfluss auf die Ausbildung und Produktivität hatte. Liebig brachte die organische Synthese entscheidend voran und förderte sie, besonders die Chemie der Benzolderivate.^[6,8]

Einer von Liebigs erfolgreichsten Studenten war August Wilhelm von Hofmann (Abbildung 13), der im Jahre 1845 durch Königin Victoria nach London geholt wurde, um das neu aufgebaute Royal College of Chemistry zu leiten. Dort untersuchten Hofmann und seine Studenten aktiv die Chemie aromatischer Verbindungen wie Anilin, das sie von Benzol durch Nitrierung und Reduktion erhielten. Eine Vielzahl benzolartiger Derivate wurde so in Hofmanns Londoner Labor synthetisiert, was ihn dazu bewegte, laut zu verkünden: „Meine Herren, neue Körper liegen in der Luft“, als der Liste eine neue Reaktion hinzugefügt worden war. Das war organische Synthese zu dieser Zeit, ein ermächtigendes neues Bestreben in der Chemie, wie sich bald herausstellen sollte.

Im Jahre 1845 synthetisierte Kolbe Essigsäure,^[31] im Wesentlichen aus den Elementen und Wasser, was eines der



Abbildung 13. August Wilhelm von Hofmann (1818–1892). (Mit freundlicher Genehmigung der Edgar Fahs Smith Collection, University of Pennsylvania.)

ersten Beispiele der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfung war. Die Synthese von Essigsäure, einer natürlich vorkommenden Substanz, war ein wichtiger Meilenstein nach Wöhlers Synthese des Harnstoffs, der nur ein Kohlenstoffatom enthält. In der Tat betrachten viele Autoritäten Kolbes überlegt geplante Synthese von Essigsäure als den Beginn der organischen Synthese, und nicht Wöhlers zufällige Harnstoffsynthese aus Ammoniumisocyanat. Kolbe sollte später Salicylsäure synthetisieren, ein wichtiges Fragment des natürlich vorkommenden Salicins und ein Vorläufer der Acetylsalicylsäure (Aspirin).

In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts spielte die organische Synthese eine Hauptrolle im Aufbau vollkommen neuer Industrien wie der Farbstoffindustrie und der pharmazeutischen Industrie. Angeregt von seinem Lehrer Hofmann, die Synthese von Chinin zu versuchen, entdeckte William Henry Perkin, Sr. (1838–1907) im Jahre 1856 Mauve, den ersten Farbstoff, durch Oxidation von Toluidinen mit Chromsäure. Chinin war zuerst 1820 von der Rinde von *Cinchona officinalis L.* (quina quina) von den französischen Pharmazeuten Pierre-Joseph Pelletier (1788–1842) und Joseph-Bienaimé Caventou (1795–1877) bei ihren Versuchen entdeckt worden, den aktiven Bestandteil der Chinarinde zu isolieren, der Malaria heilt. Hofmanns recht naive Empfehlung, Toluidine als Ausgangsstoff für Chinin zu verwenden, basierend auf der empirischen Formel der letzteren Verbindung, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, spiegelt den Mangel an strukturellem Verständnis des Moleküls zu dieser Zeit wider und verstärkte die Wichtigkeit der Struktur für die organische Chemie im Allgemeinen und organische Synthese im Besonderen. Wie dem auch sei – diese „Naivität“ führte zu einer äußerst wichtigen, aber zufälligen Entdeckung, nämlich der des ersten künstlichen Farbstoffs (Mauve, Mauvein). Viel mehr Farbstoffe sollten bald entdeckt werden, und synthetische Farbstoffe wurden populäre und billige Alternativen zu natürlichen Färbemitteln. Im Jahre 1862 erklärte Hofmann selbstbewusst:

„England wird, ganz ohne Frage, an einem nicht weit entfernten Tag, das größte farbenproduzierende Land der Welt werden; es wird sogar nach einem bemerkenswerten Wandel in nicht allzu langer Zeit seine von Kohle abgeleiteten Blaufarbstoffe in das Indigo-anbauende Indien schicken; sein teerdestilliertes Purpur in das Kochenillen-produzierende Mexiko, und seinen fossilen Ersatz für Quercitron und Färbedisteln nach China, Japan und die anderen Länder, wo diese Artikel nun abgeleitet werden.“^[29]

Diese Prophezeiung sollte sich allerdings nicht wirklich erfüllen, da es Deutschland war, das die Farbenherstellung dominieren sollte. Dies wurde ermöglicht durch die systematische Ausbildung synthetisch-organischer Chemiker, die in der Entwicklung und industriellen Produktion dieser kostbaren Materialien die Führung übernahmen. Alizarin, Indigo und viele andere Farbstoffe wurden durch chemische Synthese produziert, nicht weniger als 12 000 bis zum Jahr 1900. Adolf von Baeyer (1853–1917), geboren als Johann Friedrich Wilhelm Adolf Baeyer, spielte beim Fortschritt der organischen Chemie im Allgemeinen und der Farbenindustrie insbesondere in Deutschland in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts eine Schlüsselrolle. Unter den zahlreichen Beiträgen war die Totalsynthese und Strukturaufklärung des Indigos, eines natürlich vorkommenden und zu dieser Zeit populären Farbstoffs. Baeyer synthetisierte auch viele andere Farbstoffe und färbende Substanzen wie z. B. Alizarin, Kongorot, Phenolphthalein und Fluorescein.^[29,32]

Bald nach den Färbemitteln begannen synthetische Pharmazeutika aus dem Labor zu erscheinen, obwohl sie in den frühen Tagen von den Farbstoffen in den Schatten gestellt wurden. Die pharmazeutische Industrie sollte später aufblühen mit – in dieser Zeit – unvorstellbaren Produktionsmengen und weitreichenden Auswirkungen auf die Gesellschaft. Eingeführt im Jahre 1899 von Bayer, ist Aspirin das erste und vielleicht wesentliche Beispiel der Wirkstoffentwicklung basierend auf einer Naturstoffleitstruktur, Salicin – eines Konzepts, das heute weiterhin Gültigkeit hat.^[10]

In der Zwischenzeit hatte sich die Kunst der synthetischen organischen Chemie zu einer mächtigen Technologie^[29] weiterentwickelt, die routinemäßig vielseitige Reagenzien wie Acetessig- und Malonester nutzte, die von Frankland und Dupper bzw. von Max Conrad eingeführt worden waren. Bekümmte Kondensationen, unter anderem die Claisen-, Knoevenagel- und Michael-Reaktion, wurden entdeckt. Heterocyclensynthesen, nach Baeyer, Knorr, Skraup und Hantzsch benannt, wurden entdeckt und entwickelt, genauso wie die metallorganische Reagenzien von Barbier und Grignard. Andere wichtige Reaktionen, die im frühen 20. Jahrhundert entdeckt wurden, schließen die Friedel-Crafts- und Diels-Alder-Raktionen ein, sowie die „Aldol-Reaktion“, die zwar gewöhnlich anonym zitiert wird, aber Wurtz und Borodin zugeschrieben werden sollte, die sie unabhängig voneinander entdeckten. A. W. Hofmann hatte zumindest drei solche Reaktion, die nach ihm benannt sind – den Hofmann-Abbau, die Hofmann-Eliminierung und die Hofmann-Umlagerung.^[29]

Die Bedeutung der organischen Synthese wuchs durch ihre Fähigkeit, die Struktur von Naturstoffen zu bestätigen, weiter an – eine Rolle, die im letzteren Teil des 19. Jahrhun-

derts aufkam. Beim Anbruch des 20. Jahrhunderts war es allgemein akzeptiert, dass ein struktureller Beweis von der Synthese zumindest so aussagekräftig wie die vom Abbau stammenden Argumente waren, von denen die letzteren einst als ultimative Aufgabe und Strukturbeweis betrachtet wurden.^[29] Im Jahre 1905^[29] betonte Ladenburg, die synthetische Methode sei ein notwendiges Gegenstück zu den älteren analytischen Vorschriften, und bezog sich auf zahlreiche Synthesen natürlich vorkommender Substanzen, einschließlich Alanin (Strecker, 1850), Senföl (Zincke, 1855), Glycin (Perkin und Duppa, 1858), Guanidin (Hofmann, 1861), Cholin (Wurtz, 1867), Vanillin (Reimer und Tiemann, 1878), Allantoin (Grimaux, 1877), Tyrosin (Erlenmeyer, 1883), Indigo (Baeyer, 1870) und Coniin (Ladenburg, 1886). Hier müssen wir die Synthesen von Glucose (H. E. Fischer, 1891), Salicylsäure (Kolbe, 1859), Campher (Komppa, 1903) und Terpineol (W. H. Perkin, Jr., 1904) zufügen, von denen alle vor 1905 vollendet werden konnten.^[10]

Im Jahre 1907 schrieb der große deutsche Chemiker H. Emil Fischer (1852–1919) mit Bezug auf die Zukunft der organischen Synthese.

„Synthetische Labormethoden werden für lange Zeit unentbehrlich sein, nicht nur für präparative Zwecke, sondern auch als Mittel zum Aufklären der Struktur komplexer Substanzen natürlichen Ursprungs.“^[29]

Diese Aussage ist in vielen Fällen sogar heute noch wahr,^[33] trotz all unserer Vorteile durch physikalische Methoden und moderne Ausrüstung. Im Jahre 1860 publizierte Marcellin Berthelot ein Buch mit dem Titel *Chimie Organique, fondée sur la synthèse*, in dem er die Synthese als ultimative Waffe gegen die Doktrin des Vitalismus bezeichnete.^[30] Er synthetisierte primär Kohlenwasserstoffe und Alkohole, einige in äußerst geringen Ausbeuten und nicht von praktischem Wert, und versuchte zu zeigen, dass die prinzipiellen Kräfte in der Mineralchemie und der organischen Chemie die gleichen waren. Einige glauben, dass diese „synthetische Kampagne“ ideologische Motivationen hatte, nichtsdestotrotz waren seine Arbeiten zur organischen Chemie sehr wichtig.^[29]

Synthese wurde auch verwendet, um fundamentale Hypothesen von theoretischem Interesse zu testen. Dies schließt die Synthese kleiner carbocyclischer Ringe durch W. H. Perkin, Jr. (1860–1929) ein, um Baayers Spannungstheorie zu überprüfen, die ihre Existenz verbot, und Leopold Ruzickas (1887–1976) und Max Stolls Synthese von Makrocyclen im Widerspruch zur Spannungstheorie, aber in Übereinstimmung mit Ruzickas Überzeugung, dass Cireton einen 17-gliedrigen carbocyclischen Ring besaß.^[29] Ein weiteres Beispiel der Synthese, die ausgeführt wurde, um theoretische Vorhersagen zu studieren, ist F. Sondheimers (1926–1981) Synthese der Annulene, die zur Bestätigung von Hückels Regel zur Aromatizität und einigen fundamentalen Einsichten in das Gebiet führte. Trotz seines Erfolges und der wichtigen Beiträge kann man nicht bestreiten, dass die organische Synthese von Zeit zu Zeit kritisiert wurde. Einer der ersten war W. A. Stewart, der 1918 schrieb:

„Trotz der vielhändigen Anstrengungen der synthetischen Schule kann man sicher sagen, dass die zweite Hälfte des 19. Jahrhunderts als eine Zeit betrachtet werden wird, in der die

theoretische Spekulation die Hauptrolle in der Entwicklung dieses Gebiets spielte. Von den einhunderttausend Verbindungen, die in dieser Zeit synthetisiert wurden, war die Mehrheit togeboren und ihre Grabinschriften sind in Beilsteins Handbuch eingetragen. Verglichen mit dem großartigen Klärungsprozesses, der die Basis für unsere modernen Ansichten bildete, wogen sie in der Bilanz nur wenig. Während den letzten 50 Jahren hat die Flut des synthetischen Materials, grundsätzlich aus deutschen Laboratorien, dazu tendiert, den Ursprung dessen, was wir aufgrund des Respekts für Traditionen organische Chemie nennen, zu verdecken.“^[29]

Aufgrund der wichtigen Entdeckungen und Erfindungen, die aus Syntheselaboratorien vorher und seitdem kamen, ist diese recht strenge Kritik der Synthese nicht gerechtfertigt.

Die Rolle der Naturstoffe in der Entwicklung der organischen Synthese im Besonderen und der organischen Chemie im Allgemeinen, kann nicht genug betont werden. Zwei frühe, aber prominente Beispiele einflussreicher Naturstoffe sind Harnstoff und Strychnin.^[10] Die Entdeckung des Strychnins im Jahre 1818 durch die Franzosen Pelletier und Caventou aus der Saat des Baums *Strychnos ignatii* und die Harnstoffsynthese Wöhlers im Jahre 1828 hatten große Auswirkungen auf die Entwicklung der organischen Chemie. Während letzteres Ereignis den Beginn der organischen Synthese darstellte, trug das erste durch die Herausforderung der Strukturaufklärung und Totalsynthese zur Vergrößerung ihres Einflusses bei. Beide Ereignisse hatten enorme Auswirkungen auf das gesamte Gebiet der organischen Chemie. In der Tat, und wie Leo B. Slater überzeugend beschreibt,^[34] liefert uns die Geschichte Strychnins eine Straßenkarte, mit der wir die Evolution der Anwendungsbreite der organischen Chemie und die Kraft der organischen Synthese im Hinblick auf Strukturbestimmung und -abbildung nachvollziehen können. Ein frühes Interesse an den Samen von *Strychnos ignatii* war Anlass zur Isolation der Verbindung, die dann, durch Elementaranalyse, zur Bestimmung seiner empirischen Formel durch Verbrennungsmethoden führte, die zu der Zeit bereits bekannt waren und entwickelt wurden. Die nächsten Fragen, die nach der tatsächlichen molekularen Formel und der Struktur des Strychnins, hätten überhaupt nicht angegangen werden können, hätte sich die Strukturtheorie in den 1860er und 1870er Jahren nicht durchgesetzt. Es war jedoch nicht vor dem letzten Jahrzehnt des 19. Jahrhunderts, dass ernsthafte Arbeiten über die Struktur des Strychnins begannen, primär von dem in der Schweiz geborenen Chemiker Julius Tafel (1862–1918). Auf diesen frühen Studien aufbauend, trugen mehrere Schulen zur Lösung des Strychnin-Problems bei. Unter ihnen waren die von Hermann Leuchs (1879–1945), Vladimir Prelog (1906–1998), Sir Robert Robinson (1886–1975), Heinrich Wieland (1877–1957) und Robert Burns Woodward (1917–1979) am prominentesten.^[34] Leuchs und Robinson trugen am meisten zur Strukturaufklärung der begehrten Struktur bei, deren Darstellung damals nicht die Wirklichkeit widerspiegeln, wie wir sie heute wahrnehmen, sondern eher aus einer kurzschriftartigen Information bezüglich möglicher Konnektivitäten, basierend auf der Chemie, die mit dem Naturstoff ausgeführt worden war, bestand. Die endgültige Antwort zur tatsächlichen Struktur wurde in den Jahren 1946 und 1947 gegeben, als

Robinson (1946) zuerst zwei mögliche Strukturen in *Nature* publizierte,^[35] basierend auf allen chemischen Informationen, die zu diesem Punkt gesammelt waren, und Woodward daraufhin (1947) im *Journal of the American Chemical Society*^[36] die einzigartige Struktur des Strychnins – eine der beiden, die von Robinson veröffentlicht worden waren – veröffentlichte, welche nicht nur auf allen für Strychnin bekannten chemischen Daten basierte, sondern auch durch UV-Spektroskopie bestätigt wurde (Vergleich der UV-Eigenschaften des Naturstoffs mit geeigneten synthetischen Modellsystemen). Zusätzlich zu der Möglichkeit, die Geschichte der Strukturaufklärung zurückzuverfolgen, bot Strychnin seit seinem Bekanntwerden eine Herausforderung für organische Synthesechemiker. Beginnend mit Woodwards Meilenstein-Totalsynthese, die im Jahre 1954 publiziert wurde,^[37] sind zahlreiche Total- und Formalsynthesen beschrieben worden. Ein kürzlich erschienener Übersichtsartikel von Cannon und Overman^[38] rückt diese Synthesen ins rechte Licht und hebt die Fortschritte hervor, die beim Erreichen dieses Ziels durch die kontinuierlich wachsende Leistungsfähigkeit neuer Synthesemethoden und -strategien erzielt wurden. Woodwards Sammlung erfolgreicher Totalsynthesen^[39] schließt neben Strychnin Chinin, Sterol, Lysergsäure, Reserpin, Chlorophyll, Cephalosporin und Vitamin B₁₂ ein. Letzteres stellte zur Zeit seiner Synthese (1973–1976) das komplizierteste Molekül dar, das je im Labor synthetisiert wurde, eine Leistung, die in Zusammenarbeit mit Albert Eschenmoser (geb. 1925) erzielt wurde.^[40]

Der letzte Aspekt der Detektivarbeit Woodards zur Struktur des Strychnins war nicht nur ausschlaggebend für die schlussendliche Lösung des Problems, sondern markierte wichtigerweise einen scharfen Übergang sowohl für die Strukturaufklärung als auch für die organische Synthese in eine neue Epoche. Diese neue Ära wurde durch eine Reihe technischer Fortschritte in der Labortechnik eingeleitet, die die Strukturdarstellungen den realen Materialien und ihren Eigenschaften näherbrachte.^[40] Realisiert wurde dies durch physikalische Daten, die von Infrarot- (IR), Ultraviolett- (UV) und NMR-spektroskopischen sowie massenspektrometrischen (MS) und röntgenkristallographischen Instrumenten gesammelt wurden. Die Fülle an Daten über eine große Anzahl an Verbindungen ermöglichte Generalisierungen und Regeln, die die Strukturaufklärung natürlicher und synthetischer Verbindungen enorm vereinfachten und in gewisser Weise die Analysemethoden der Vergangenheit, nämlich Elementaranalyse, Abbau und Reaktivität, technisch überholt erscheinen ließen. Des Weiteren machte diese instrumentelle Revolution, die sich in den 1940er und 1950er Jahren durchsetzte, die Darstellung komplexer Moleküle in drei Dimensionen möglich, erlaubte die Vorhersage von Reaktivität und stereoselektiven Resultaten und ließ Reaktionsmechanismen als Werkzeuge aufblühen, um chemische Reaktionen zu entwerfen und mit Vernunft und Verlässlichkeit zu erklären. Woodward war damals zur richtigen Zeit am richtigen Ort, um diesen dramatischen Wandel zu nutzen und voranzutreiben. Er trug zur Entdeckung mehrerer Regeln bei, wie z. B. der „Woodward-Regeln“, der „Oktanten-Regel“ und der „Woodward-Hoffmann-Regeln“. Er war auch derjenige Chemiker, der die Revolution in der Totalsynthese an-

führte, die möglich geworden war und die deutlich durch die instrumentelle Revolution nach dem Zweiten Weltkrieg erleichtert wurde. Während dieser neuen Ära richtete sich die Aufmerksamkeit organischer Chemiker dramatisch auf die Synthese des Naturstoffs, und nicht seine Strukturaufklärung, da letzteres jetzt von Maschinen übernommen wurde.^[40] Dieser Fokus verminderte allerdings nicht die Wichtigkeit der Isolierung und Strukturbestimmung des Naturstoffs, da solche Bestrebungen außerordentliche Sorgfalt und Genialität erfordern und oft sowohl Chemiker als auch Biologen inspirieren.

In der Tat inspirierte der Erfolg des Penicillins^[10] als Antibiotikum Chemiker in der pharmazeutischen Industrie und akademischen Institutionen, nach einer Anzahl anderer revolutionärer Arzneien der Natur zu suchen und sie zu entdecken. Ihre Auswirkungen auf die Gesundheitspflege sind unermesslich, wie es sich in der Tatsache widerspiegelt, dass die meisten klinisch genutzten Medikamente direkt oder indirekt aus der Natur stammen. Diese neuen Moleküle – architektonisch schön von der Natur zusammengesetzt, wie sie waren – wirkten faszinierend und herausfordernd auf eine neue Generation organischer Chemiker, nun Totalsynthetiker genannt, die seit dem letzten halben Jahrhundert, in etwa, viel neue Wissenschaft und Technologie in der Chemie, Biologie und Medizin mit bemerkenswerter Geschwindigkeit und Nutzen für die Gesellschaft produzierten.^[41]

Der Woodward-Ära folgte eine noch beeindruckendere Zeit der Expansion, geführt von Elias J. Corey (geb. 1928), dem neuen Genie der Szene, der im Jahre 1959 in Harvard zum Professor für Chemie ernannt wurde.^[12] Er verwandelte die Kunst der Synthese durch die Entwicklung der Theorie der retrosynthetischen Analyse und rationales Strategie-Design in eine Wissenschaft. Seine außerordentlichen Arbeiten auf dem Gebiet der chemischen Synthese schließen auch die Totalsynthese zahlreicher natürlicher und künstlicher Moleküle ein, wie z. B. Longifolen, Gibberilinsäure, Aplasmomycin, Prostaglandine und Leukotriene, Erythronolid B, Ginkgolid B, Maytansin und Ecteinascidin, um nur ein paar zu nennen, sowie die Einführung vieler neuer Reaktionen, Reagentien und Katalysatoren zur praktischen asymmetrischen Synthese. Zusätzlich zu diesen Beiträgen dehnt sich Coreys wichtiger Einfluss durch die Verbindung der Naturstoffsynthese mit biologischen Untersuchungen und medizinischen Anwendungen bis ins Reich der Biologie und Medizin aus. Diese Integration ist in seiner klassischen Arbeit zur Synthese der Prostaglandine und Leukotriene demonstriert, deren natürliche Knapheit ihre vollständige biologische Untersuchung verhinderte, bis sie im Labor in ausreichenden Mengen synthetisiert wurden. Seine Arbeit inspirierte auch das Design von Naturstoffanaloga und die Synthese zum Zweck der biologischen Untersuchungen^[42] sowie die Prozessentwicklung zur Produktion von Pharmazeutika auf großem Maßstab. Diese Praktiken wurden zunehmend in Totalsyntheseprojekte eingebaut und stellen heute sehr wünschenswerte, wenn nicht sogar essentielle Komponenten solcher Forschungsprogramme dar.

Zusätzlich zu Coreys gestaltgebenden Arbeiten für die Wissenschaft trugen viele weitere Entdeckungen von zahlreichen anderen Forschern zu den dramatischen Fortschritten

auf dem Gebiet der organischen Synthese in den letzten Jahrzehnten bei. In diesem Zusammenhang stellten sich die Grignard-Reaktion und die metallkatalysierte Hydrierung ungesättigter Verbindungen, für die die Franzosen Victor Grignard (1871–1935) bzw. Paul Sabatier (1854–1941) wegbereit waren, als entscheidend heraus. Die Diels-Alder-Reaktion, entdeckt von Otto P. H. Diels (1876–1954) und Kurt Alder (1902–1958) im Jahre 1928, ist eine der bedeutendsten Reaktionen, die jemals entdeckt und für die organische Synthese entwickelt worden sind, und hatte eine außerordentliche und andauernde Auswirkung auf das Gebiet. Georg Wittig (1897–1987) und Herbert C. Brown (1912–2004) entwickelten die Verwendung von phosphor- bzw. borhaltigen Verbindungen für die organische Synthese und erweitern so ihre Möglichkeiten. Wichtige Methoden werden auch für die chemische Synthese von Nukleotiden und Peptiden entdeckt, beginnend mit den richtungsweisenden Arbeiten von Har Gobind Khorana (1922–2011) bzw. R. Bruce Merrifield (1921–2006).^[32]

Am Ende des 20. Jahrhunderts veränderte sich die Praxis der organischen Synthese dramatisch.^[11, 12, 41] Asymmetrische Katalyse, Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen und die Metathesereaktion dominierten die neue Synthesemethodik, beeinflussten das Gebiet der organischen Synthese auf nicht vorhergesehene Weise und lösten maßgebliche Veränderungen in der Art und Weise aus, wie organische Synthesechemiker über die Ausführung ihrer Wissenschaft dachten. Diese Revolution in neuen Synthesemethoden wurde von vielen Synthetikern in der ganzen Welt ausgelöst. Besondere Auswirkungen auf die organische Synthese hatten unter anderem die wegberitenden Arbeiten von William S. Knowles (1917–2012), Ryoji Noyori (geb. 1938), K. Barry Sharpless (geb. 1941) und Henri B. Kagan (geb. 1930) in der asymmetrischen Katalyse; Yves Chauvin (geb. 1930), Robert H. Grubbs (geb. 1942), Richard R. Schrock (geb. 1945) und Thomas J. Katz (geb. 1936) in der Metathesereaktion; und Richard F. Heck (geb. 1931), Ei-ichi Negishi (geb. 1935) und Akira Suzuki (geb. 1930) auf dem Gebiet der Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen in der organischen Synthese.^[11]

Zusätzlich zu der Tatsache, dass sie wegberitend für zahlreiche andere Disziplinen und Unternehmen war, zeigte sich die organische Synthese als ausschlaggebend darin, die Anwendungsbreite und Allgemeingültigkeit von Schlüsselentdeckungen zu verwirklichen, wodurch sie das Erschließen vollkommen neuer Forschungsbereiche ermöglichte. So war es der Fall für die Entdeckung des Kronenethers [18]Krone-6 durch Charles J. Pedersen (1904–1989), die schnell durch das Design und die Synthese von künstlichen Ionophoren und anderen bindenden Molekülen durch Donald J. Cram (1919–2001), Jean-Marie Lehn (geb. 1939) und viele andere Forscher in das Gebiet der molekularen Erkennung und der supramolekularen Chemie verwandelt wurde. Die Entdeckung der Fullerene (Buckyballs) durch Robert F. Curl, Jr. (geb. 1933), Sir Harold W. Kroto (geb. 1939) und Richard E. Smalley (1943–2005) im Jahre 1985 gab den organischen Chemikern die Möglichkeit, ihre Chemie zu studieren und so einen wichtigen Zweig der Nanotechnologie zu etablieren.

Die Entdeckung der DNA-Doppelhelix,^[43] des schönsten Moleküls der Natur, ist ein weiteres Beispiel, wie durch An-

wendung der organischen Synthese neue Chancen genutzt werden können – in diesem Fall, um Nucleoside und Oligonucleotide mit verschiedenen Absichten und zu verschiedenen Zwecken zu synthetisieren. Diese Entwicklungen waren ein unermesslicher Gewinn für die Grundlagenforschung (z.B. Ätiologie der Nukleinsäurestruktur)^[44] und die pharmazeutische und Biotechnologie-Industrie.

Die scharfen Werkzeuge der organischen Synthese sind auch dazu genutzt worden, in industriellen sowie akademischen Laboratorien nützliche Verbindungsbibliotheken mit beeindruckender molekularer Diversität zu generieren.^[45] Diese Sammlungen dienen auf bewundernswerte Weise als Quellen organischer Moleküle, aus denen durch biologisches Screening Leitstrukturen zur Optimierung und Entwicklung in der Medizinalchemie und Untersuchungen in der chemischen Biologie entdeckt werden können. Neue Trends in der pharmazeutischen und akademischen Forschung wie Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, Rezeptor-Identifizierung und diagnostische Werkzeuge erfordern große Moleküle, die sich oft aus mehreren Bauteilen zusammensetzen. Die organische Synthese wird routinemäßig genutzt, um solche Moleküle durch Prozesse, die als Konjugation oder Ligation bekannt sind, zusammenzusetzen. Solche erleichternden Operationen werden weiterhin für die biologischen Wissenschaften wegberitend sein und in neue Bereiche der Wissenschaft und Technologie vordringen, einschließlich Materialwissenschaften und Nanotechnologie.

Bewaffnet mit dieser verbesserten Schlagkraft, begannen organische Chemiker in den letzten zwei Jahrzehnten, sich stetig von der Struktur des Moleküls zu seiner Funktion hin zu bewegen.^[46, 47] Forschungsprogramme in der Totalsynthese wurden ausgeweitet, um Methodenentwicklung und chemisch-biologische Aspekte zu umfassen, die sich auf das strukturelle Motiv und die biologischen Eigenschaften des ausgewählten Naturstoffs und entworfene Analoga desselben beziehen. Heutzutage wird eine Totalsynthese nicht nur wegen ihrer ästhetisch ansprechenden Anpassung bekannter synthetischer Elemente geschätzt und bewundert, sondern auch für die Entwicklung neuer Reaktionen und der Herstellung von Molekülen von biologischer und medizinischer Wichtigkeit.

Ein weiteres kürzlich aufgekommenes Phänomen aus dem Gebiet der Naturstoffe ist die gestiegerte Betonung der Suche nach bioaktiven marinen Naturstoffen, die notwendigerweise nur in kleinen Mengen isoliert werden und deshalb die organische Synthese erfordern, um sie in ausreichenden Mengen für gründliche biologische Untersuchungen herzustellen. Die Gesamtanzahl der wirklich neuen Strukturen, die aus natürlichen Quellen isoliert werden, geht allerdings gegenwärtig zurück – ein Trend, der, wenn er weiter anhält, dem organischen Synthesechemiker eine Grenze setzen wird. In der Tat wäre es bedauerlich, wenn Chemikern die enorme molekulare Komplexität und Diversität, die es immer noch in den Wäldern, Erden und Ozeanen der Welt zu entdecken gibt, verwährt bliebe, da diese Moleküle uns kostbares Wissen, Inspiration zur Nachahmung und einzigartige Gelegenheiten zur Entdeckung und Erfindung liefern können, wie es in der Vergangenheit der Fall war.^[10]

4. Schlussfolgerungen und Ausblick

Ausgehend von der Fähigkeit, den Mikrokosmos der Atome und Moleküle zu visualisieren und Moleküle aus Atomen zu konstruieren, ist ein beeindruckendes Vermögen erwachsen: das, neue chemische Verbindungen jeden Typs und für jede Art der Anwendung im Labor zu synthetisieren, ob natürlich oder entworfen. Bis dato der Natur überlassen, wurde die organische Synthese im 19. Jahrhundert erwachsen, als sowohl die Struktur des Moleküls als auch die Fähigkeit, es zu synthetisieren, entdeckt und als für alle Material- und Lebenswissenschaften fundamental erkannt wurden. Als Ergebnis von Jahrhunderten des Philosophierens, Theoretisierens und Experimentierens führten diese Durchbrüche zu wichtigen Entdeckungen und Erfindungen in der Chemie, der Biologie, der Medizin sowie den Material- und Ingenieurwissenschaften. Ein Maß für die Leistungsfähigkeit der organischen Synthese zu einem beliebigen Zeitpunkt ist der Stand der Technik in der Totalsynthese, der wiederum an der Komplexität der Moleküle, die sie herstellen und für verschiedene Anwendungen nutzen kann, gemessen werden kann. Heute befinden sich die organische Synthese im Allgemeinen und die Totalsynthese von Naturstoffen biologischer oder medizinischer Wichtigkeit im Speziellen an vorderster Front der Forschung in den molekularen Wissenschaften. In der Tat bildet das Trio aus organischer Synthese, chemischer Biologie und Wirkstoffentdeckung, wie von H. Waldmann in einem kürzlich erschienenen Leitartikel^[48] ausgedrückt, eine beachtliche kollaborative Allianz im Streben nach Grundlagenwissen in den Lebenswissenschaften und seiner Anwendung auf die menschliche Gesundheit.

Zurückblickend kann man hinter den nebligen Schatten der großen Entdeckungen und Innovationen, die im 19. und 20. Jahrhundert in der Chemie stattfanden, die Streitigkeiten und verpassten Gelegenheiten der Chemiker erkennen. Erstens sind dies die unvermeidlichen Streitigkeiten unter den Protagonisten, als diese versuchten, die Urheberschaft für einige dieser Entdeckungen in Anspruch zu nehmen. Zweitens – was sogar noch wichtiger ist – sind dies die Gelegenheiten, die von Chemikern verpasst wurden, wenn sie die Literatur oder Ereignisse in anderen Disziplinen ignorierten (z.B. die Avogadro-Hypothese), oder es vernachlässigten, ihre Aufmerksamkeit auf interdisziplinäre Probleme zu richten (z.B. die DNA-Doppelhelix). Diese Einsicht könnte vielleicht als Lektion für die Zukunft dienen, wenn Chemiker versuchen, die Horizonte ihrer Wissenschaft zu erweitern und die nächste Generation auszubilden. Nach vorn blickend, kann man sicher sein, dass die organische Synthese auch weiterhin voranschreitet, wenn neue Methoden und Werkzeuge zur Verfügung stehen und neue Herausforderungen am Horizont erscheinen. Diese Herausforderungen und Gelegenheiten werden mehr und mehr kollaborative und interdisziplinäre Forschung zu ihrer Lösung und vollen Nutzung erfordern. Die Frage „quo vadis synthesis?“ wird allerdings immer von Zeit zu Zeit gefragt werden. Es empfiehlt sich für ihre Ausübenden, um sich zu schauen, gründlich über Synthese nachzudenken und die Frage mit ihren Taten zu beantworten, was hoffentlich immer einen Fortschritt um seiner selbst willen mit einschließen wird.

Trotz des gegenwärtigen Drucks von Geldgebern, glaube ich sehr stark an die Wichtigkeit der Grundlagenforschung und dränge auf eine Neubewertung gegenwärtiger Trends. Sollten sich diese Trends nicht ändern, bin ich überzeugt, dass die schädlichen Auswirkungen für die Wissenschaft und Technik bald zu spüren sein werden.^[49]

Ich danke Alan J. Rocke, Robert F. Curl, Jr. und John Buckingham für das kritische Korrekturlesen dieses Manuskripts und kluge und nützliche Vorschläge. Ich danke auch meinen Studenten Christopher R. H. Hale, Philipp Heretsch und Christian Nilewski sowie Janise Petrey für ihre Hilfe bei der Erstellung dieses Essay.

Eingegangen am 31. August 2012
Online veröffentlicht am 3. Dezember 2012

Übersetzt von Dr. Christian Nilewski, San Diego

- [1] G. Sarton, *Ancient Science Through the Golden Age of Greece*, Dover, New York, **1980**, S. 646.
- [2] J. P. Mahaffy, *What Have the Greeks Done for Modern Civilization*, G. P. Putnam's Sons, New York, **1910**, S. 263.
- [3] M. Berthelot, *Collection de Anciens Alchimistes Grecs*, Vol. 4 (Hrsg.: Ch. Em Ruelle), G. Steinheil, Paris, **1888**, S. 458.
- [4] J. Buckingham, *Chasing the Molecule*, Sutton, Stroud, **2004**, S. 259.
- [5] R. E. W. Madison, *The Life of the Honourable Robert Boyle*, Taylor & Francis, London, **1969**, S. 332.
- [6] A. J. Rocke, *Chemical Atomism in the Nineteenth Century, From Dalton to Cannizzaro*, Ohio State University Press, Columbus, **1984**, S. 386.
- [7] A. J. Rocke, *Image and Reality: Kekulé, Kopp, and the Scientific Imagination*, The University of Chicago Press, Chicago, **2010**, S. 375.
- [8] T. H. Levere, *Transforming Matter: A History of Chemistry from Alchemy to the Buckyball*, The Johns Hopkins University Press, Baltimore, **2001**, S. 232.
- [9] F. L. Holmes, *Lavoisier and the Chemistry of Life*, University of Madison Press, Madison, **1985**, S. 565; J. P. Poirier, *Lavoisier: Chemist, Biologist, Economist*, University of Pennsylvania Press, Philadelphia, **1996**, S. 516; M. S. Bell, *Lavoisier in the Year of One: The Birth of a New Science in the Age of Revolution*, W. W. Norton & Company, New York, **2005**, S. 214; D. I. Duveen, *Sci. Am.* **1956**, 194, 84–95.
- [10] K. C. Nicolaou, T. Montangon, *Molecules that Changed the World*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 366.
- [11] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, S. 798; K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, S. 636; K. C. Nicolaou, J. S. Chen, *Classics in Total Synthesis III*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, S. 743.
- [12] a) E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**, S. 436; b) E. J. Corey, B. Czakó, L. Kürti, *Molecules and Medicine*, Wiley Publishers, Weinheim, **2008**, S. 254; c) E. J. Corey, L. Kürti, *Enantioselective Chemical Synthesis, Direct*, Maylene, **2010**, S. 336.
- [13] E. C. Patterson, *John Dalton and the Atomic Theory*, Doubleday, New York, **1970**, S. 348.
- [14] R. Keen, *The Life and Work of Friedrich Wöhler*, Teubner, Leipzig, **1984**.
- [15] W. H. Brock, *Justus von Liebig: the Chemical Gatekeeper*, Cambridge University Press, Cambridge, **1997**, S. 374.
- [16] J. B. Dumas, *J. Pharm.* **1834**, 20, 261–294; Dumas' Substitutionstheorie: S. C. Kapoor, *Ambix* **1969**, 16, 1–65; N. W. Fischer,

- Ambix* **1973**, *20*, 106–31, N. W. Fischer, *Ambix* **1973**, *20*, 209–233.
- [17] M. Tiffenau, *Correspondence de Charles Gerhardt*, Vol. 1, Masson et Cie, Paris, **1918**.
- [18] W. G. Palmer, *A History of the Concept of Valency to 1930*, Cambridge University Press, Cambridge, **1965**, S. 177.
- [19] A. Kekulé, *Ann. Chem. Pharm.* **1858**, *106*, 129–159.
- [20] A. S. Couper, *C. R. Hebd. Acad. Sci.* **1858**, *46*, 1157–1160; A. Anschütz, *Proc. R. Soc. Edinburgh* **1909**, *29*, 193–273.
- [21] J. Loschmidt, *Chemische Studien*, Druck von Carl Geralds Sohn, Vienna, **1861**.
- [22] S. Cannizzaro, *Il Nuovo Cimento* **1858**, *7*, 321–366.
- [23] A. Kekulé, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1865**, *3*, 98–110.
- [24] T. Hager, *Force of Nature*, Simon & Shuster, New York, **1995**, S. 721.
- [25] G. R. Desiraju, *Nature* **2000**, *408*, 407.
- [26] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, Cornell University Press, New York, **1939**, S. 664.
- [27] a) W. J. Hehre, L. Radom, P. V. Schleyer, J. Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory*, Wiley-Interscience, New York, **1986**, S. 576; b) R. P. Par, W. Yang, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, **1994**, S. 352; c) W. Kohn, *Rev. Mod. Phys.* **1999**, *71*, 1253–1266; d) J. A. Pople, *Rev. Mod. Phys.* **1999**, *71*, 1267–1274; e) P. W. Atkins, R. Friedman, *Molecular Quantum Mechanics*, Oxford University Press, Oxford, **1999**, S. 545.
- [28] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *12*, 253.
- [29] C. A. Russell, *Ambix* **1987**, *34*, 169–184.
- [30] M. Berthelot, *Chimie Organique, fondée sur la synthèse*, Mallet-Bachelier, Paris, **1860**, S. 15–16.
- [31] H. Kolbe, *Ann. Chem. Pharm.* **1845**, *54*, 145.
- [32] *Nobel Laureates in Chemistry 1901–1992* (Hrsg.: L. K. James), American Chemical Society and The Chemical Heritage Foundation, United States of America, **1993**, S. 798.
- [33] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1036–1069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012–1044.
- [34] L. B. Slater, *Ambix* **2001**, *48*, 161–189.
- [35] H. T. Openshaw, R. Robinson, *Nature* **1946**, *157*, 438.
- [36] R. B. Woodward, W. J. Brehm, A. L. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2250.
- [37] a) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Dainiker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749–4751; b) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Dainiker, K. Schenker, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 247–288.
- [38] J. S. Cannon, L. E. Overman, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4362–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4288–4311.
- [39] O. T. Benfey, P. J. T. Morris, *Robert Burns Woodward*, Chemical Heritage Foundation, Philadelphia, **2001**, S. 470.
- [40] L. Slater, *Stud. Hist. Phil. Sci.* **2002**, *33*, 1–33.
- [41] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46–126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122.
- [42] Ein frühes Beispiel dieser chemischen Philosophie findet sich in: a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, Y. Machida, C. L. Malmsten, B. Samuelsson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1975**, *72*, 3355–3358; kürzlich erschienene Beispiele aus diesem Labor: b) K. C. Nicolaou, S. Sanchini, D. Sarlah, G. Lu, T. R. Wu, D. K. Nomura, B. F. Cravatt, B. Cubitt, J. C. de La Torre, A. J. Hessell, D. R. Burton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 6715–6720; c) K. C. Nicolaou, M. Lu, S. Totokotsopoulos, P. Heretsch, D. Giguère, Y. Sun, D. Sarlah, T. H. Nguyen, I. C. Wolf, D. F. Smee, C. W. Day, S. Bopp, E. A. Winzeler, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17320–17332.
- [43] J. D. Watson, *The Double Helix*, Touchstone, New York, **1968**, S. 256.
- [44] A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12618–12681; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12412–12472.
- [45] T. E. Nielsen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 52–61; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 48–56.
- [46] P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40–49.
- [47] K. C. Nicolaou, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5613–5638.
- [48] H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6388–6389; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6284–6285.
- [49] Zur weitergehenden Lektüre: *Atoms in Chemistry: From Dalton's Predecessors to Complex Atoms and Beyond*, ACS Symp. Ser. Vol. 1044 (Hrsg.: C. Giunta), American Chemical Society, Washington, **2010** (Insbesondere: D. E. Lewis, *150 Years of Organic Structures*, Chap. 5).