

# Richard Willstätter und der Chemienobelpreis des Jahres 1915

Dirk Trauner\*

Cocain · Nobelpreis · Pigmente · Richard Willstätter ·  
Totalsynthesen

Im Oktober 1915, als sich der erste Weltkrieg von einer „betrunkenen Schlägerei“ zu einer Menschheitskatastrophe gesteigert hatte, wurde Richard Willstätter (Abbildung 1) der Nobelpreis für Chemie „für seine Untersuchungen der Farbstoffe im Pflanzenreich, vor allem des Chlorophylls“<sup>[1]</sup> ver-

der einen noch der anderen Kriegspartei nahe stand. Verständlicherweise wurde, wie auch schon im Jahr zuvor, der Friedensnobelpreis im Jahr 1915 nicht verliehen.

Für Richard Willstätter, einen deutschen Juden, der in die höchsten Sphären der Wissenschaft und bürgerlichen Gesellschaft aufgestiegen war, muss dieser Preis einer der wenigen Lichtblicke eines ansonsten schrecklichen Jahres gewesen sein. Sein einziger Sohn Ludwig, ein bis dahin aufgewecktes und glückliches Kind, erkrankte Ende April völlig überraschend und verstarb innerhalb von wenigen Tagen an Diabetes. Diese wurde zu einer Zeit, da „ein einziges menschliches Leben so wenig Gewicht hatte“,<sup>[2]</sup> wahrscheinlich zu spät diagnostiziert. Gleichzeitig begann Deutschland die systematische chemische Kriegsführung durch Freisetzung riesiger Mengen Chlorgas in Flandern – und das auf Geheiß Fritz Habers, eines engen Freundes Willstätters, der ebenfalls Direktor an einem Kaiser-Wilhelm-Institut in Berlin-Dahlem war.<sup>[3]</sup> Als Anfang Mai die Lusitania von einem deutschen U-Boot versenkt wurde, war praktisch gesichert, dass die USA ihre formale Neutralität aufgeben und mit ihren schier unbegrenzten Ressourcen in den Krieg eintreten würden. Inzwischen wurde in der Lorettoeschlacht (9. Mai–18. Juni 1915) die Front auf Kosten von 180000 Menschenleben um gerade einmal zwei Kilometer verschoben.

Es muss Willstätter schwer gefallen sein, Trost durch Vertiefung in seine Arbeit zu finden. Seine erfolgreiche Forschung zur Struktur und Funktion des Chlorophylls, für die er mit dem Nobelpreis bedacht wurde, und seine fortlaufenden Studien zur Synthese von Cocain und verwandten Alkaloiden fanden wegen fehlender Mitarbeiter und Chemikalien ein abruptes Ende. Die meisten seiner Studenten und auch viele seiner Kollegen waren eingezogen worden, und einige waren bereits gefallen. Wie die meisten bedeutenden Chemiker in Deutschland wurde er in die Kriegsbemühungen mit einbezogen, doch konnte er es wenigstens vermeiden, sich an der Chemiewaffenentwicklung zu beteiligen, in die Kollegen auf beiden Seiten des Konflikts verstrickt waren. Willstätters Gruppe in Berlin arbeitete an der Verbesserung von Gasmasken und der Entwicklung des so genannten „Dreischichtenfilters“. Dieser bestand aus Lagen von Kieselgur und Aktivkohle, getränkt mit Kaliumcarbonat, Urotropin und Piperazin, und bot effektiven Schutz vor tödlichen Elektrophilen wie Phosgen und Senfgas.<sup>[4]</sup>

In dieser dunklen Zeit muss Willstätter oft an das gesegnete Leben gedacht haben, das er zuvor geführt hatte. 1872



Abbildung 1. Richard Willstätter (1872–1942)

liehen. Etwa zur gleichen Zeit erhielten die Braggs, Vater und Sohn, eben diesen in Physik „für ihre Verdienste um die Erforschung der Kristallstrukturen mittels Röntgenstrahlen“ sowie Romain Rolland den Preis für Literatur „Als Anerkennung [...] für die Wärme und Wahrhaftigkeit, mit der er die Menschen in ihrer Verschiedenheit dargestellt hat“. Der Nobelpreis für Medizin und Physiologie wurde in diesem Jahr nicht verliehen, möglicherweise aufgrund des Unvermögens, sich auf einen geeigneten Kandidaten zu einigen, der weder

[\*] Prof. Dr. D. Trauner

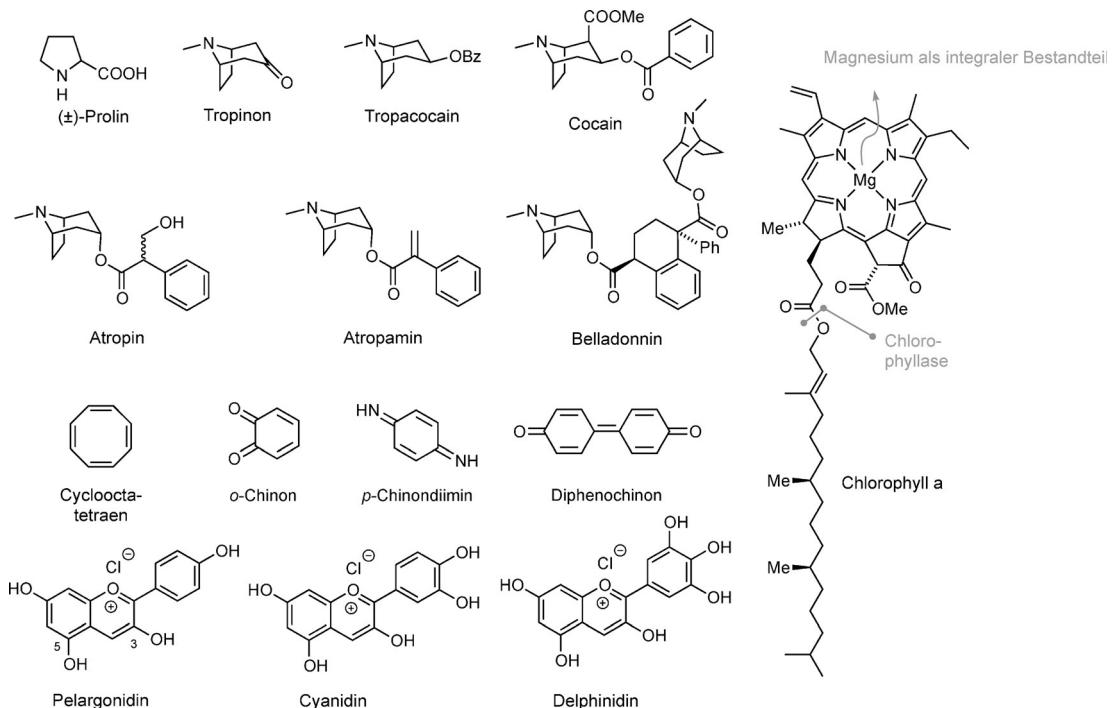
Department of Chemistry and Center for Integrated Protein Science,  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Butenandtstraße 5-13, 81377 München (Deutschland)

war er als Sohn eines jüdischen Kaufmanns in Karlsruhe geboren worden und wuchs in direkter Nachbarschaft des schönen großherzoglichen Schlosses auf. Aus ihm wurde ein eleganter und zielstrebiger junger Mann, der sich dazu entschloss, in München, dem damaligen Epizentrum der organischen Chemie, zu studieren. Nach den erforderlichen Prüfungen fertigte er seine Doktorarbeit unter der Leitung von Alfred Einhorn an, mit dem er versuchte, die Struktur des Cocains aufzuklären. Sein offensichtliches Talent und seine Energie verschafften ihm alsbald Zugang zum exklusiven Kreis um Adolf von Baeyer, dem Doyen der organischen Chemie und Gründer einer sehr einflussreichen Schule, welche, um nur einige zu nennen, auch die Chemiker Emil Fischer, Heinrich Wieland und Moses Gomberg hervorgebracht hat. Baeyer blieb zeit seines Lebens Mentor und Freund Richard Willstätters und half ihm, seine Karriere als eigenständiger Forscher an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) auf den Weg zu bringen. Nach einigen fruchtbaren Jahren in München erhielt Willstätter einen Ruf an die Eidgenössische Technische Hochschule Zürich (1905–1912), gefolgt von einem kurzen Aufenthalt am neugegründeten Institut in Berlin-Dahlem. 1916 wurde Willstätter Baeyers Nachfolger an seiner Alma Mater, wo er bis zu seinem Ruhestand verblieb.

Willstätters Arbeit als Assistentenprofessor in München war im Grunde genommen die Fortführung seiner Doktorarbeit über Cocain, die für ihn kein zufriedenstellendes Ergebnis geliefert hatte (Abbildung 2). Cocain war nicht nur ein strukturelles Problem, das mit den Methoden seiner Zeit lösbar schien, es war auch ein Molekül von großer medizinischer Bedeutung – und zudem sehr en vogue im späten 19. Jahrhundert.<sup>[6]</sup> Nach Siegmund Freuds erfolglosem Versuch, seine Karriere auf Arbeiten über Cocain als Mittel gegen Morphinismus zu gründen, demonstrierte sein Wiener Kollege Carl Koller, dass sich das Alkaloid hervorragend als Lokalanästhetikum bei Augenoperationen eignete. Unglücklicherweise wurde Koller (der später als Coca-Koller bekannt war) kurz danach gezwungen, seine wissenschaftliche Karriere als Folge eines antisemitischen Zwischenfalls, der in einem damals schon verbotenen Duell mündete, abzubrechen.

Willstätter konnte durch Hoffmann-Abbau Cocain zuerst auf Cycloheptatriencarbonsäure und danach auf Suberon zurückführen, wodurch er unzweifelhaft zeigen konnte, dass Cocain einen Siebenring enthält. Die vollständige Konstitutionsformel klärte er kurz danach auf. Nach den damals üblichen Standards erforderte der endgültige Strukturbeweis jedoch auch noch die Synthese des Moleküls. Tatsächlich gelang es Willstätter und seinen Studenten in akribischer Arbeit, Cocain aus Cycloheptanon, das aus Octandisäure (Suberinsäure, Korksäure) zugänglich war, wieder aufzubauen.<sup>[7]</sup> Wie in Abbildung 3 gezeigt, wurde das Keton zuerst über das Amin **1** in Cyclohepten umgewandelt und anschließend über das Amin **2** in Cycloheptadien überführt. Letzteres wurde einer 1,6-Addition mit Wasserstoffbromid unterzogen, gefolgt von nukleophiler Substitution mit Dimethylamin und Reduktion zum Dimethylamin **4**. Transannulare Aminobromierung führte nachfolgend zum Salz **5**, das demethyliert wurde und daraufhin eine weitere Eliminierung zu Tropidin einging. Auf die Umwandlung von Tropidin zu *pseudo*-Tropin

erfolgte durch Reduktion des Tropidins zu Tropin und anschließende Acetylierung des Tropins zu Tropacocain. Willstätter und seine Studenten ermittelten die Konstitutionsformel des Tropins durch Synthese des Tropins aus Cyclohepten und Acetessigsäure an. Willstätter erhielt 1915 den Nobelpreis für Chemie für seine Arbeit über die Struktur des Cocains.



**Abbildung 2.** Die Erfolge Richard Willstätters. Abgesehen von der ersten Proline-Synthese<sup>[5]</sup> gehören zu seinen Verdiensten die Strukturaufklärung und Synthese einer Vielzahl von Tropan-Alkaloiden wie Cocain, die erste Synthese von Cyclooctatetraen, *o*-Chinon und *p*-Chinondiimin sowie die Strukturaufklärung und Synthese von Anthocyanaen. Er leistete auch einen entscheidenden Beitrag zur Strukturaufklärung des Chlorophylls, bestimmte dessen Magnesiumgehalt und entdeckte das Enzym Chlorophyllase, das den Farbstoff in seine Bestandteile spalten konnte.

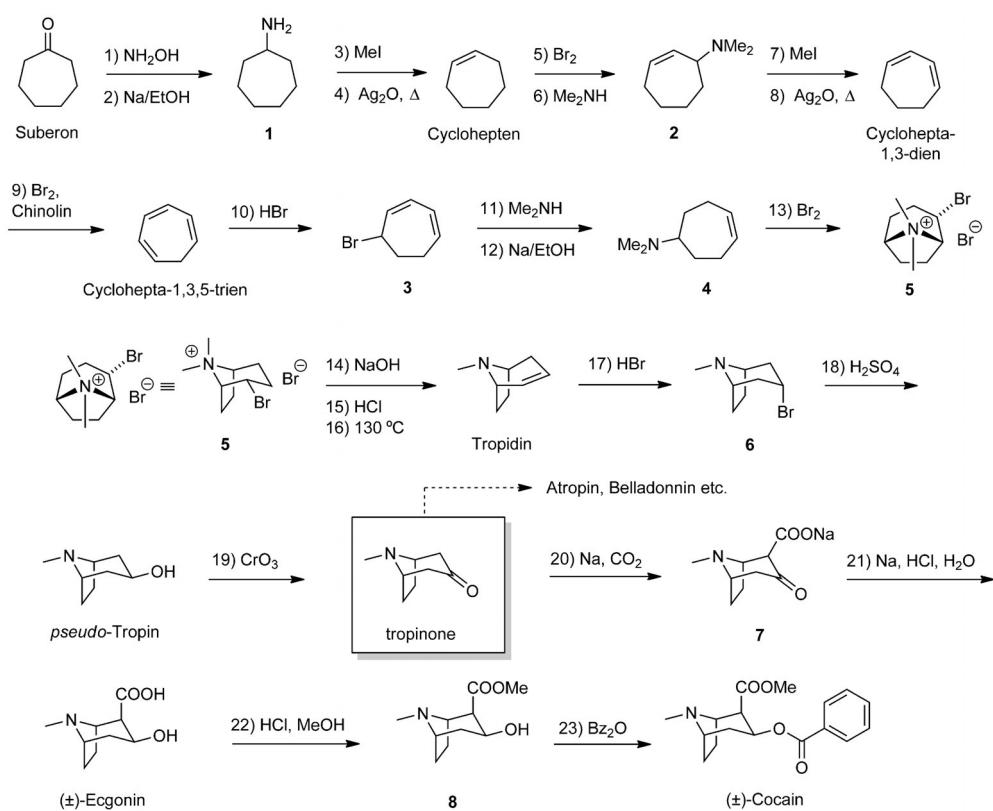


Abbildung 3. Willstätters im Grunde schutzgruppenfreie Synthese von racemischem Cocain aus dem Jahr 1901.

über das Bromid **6** folgte eine Oxidation zu Tropinon, das von Willstätter als Schlüsselintermediat für die gesamte Serie erkannt worden war.<sup>[8]</sup> Durch Carboxylierung zu **7** und Reduktion mit Natrium konnte Ecgonin gewonnen werden. Fischer-Veresterung mit Methanol zu **8** und Benzoylierung führten schließlich zu racemischem Cocain. Dessen Synthese wurde jedoch nicht chronologisch wie in Abbildung 3 gezeigt durchgeführt, sondern in unabhängigen Teilkampagnen. Das letzte fehlende Glied war die Umwandlung von Tropidin zu *pseudo*-Tropin, die 1901 gelang. Willstätter war sich sehr wohl bewusst, dass die individuellen Teile zusammengenommen einer „Totalsynthese“ gleichkamen. Stoltz schrieb er am Ende seines Artikels von 1901: „Durch die Umwandlung von Tropidin in  $\psi$ -Tropin ist die Synthese der Solanaceen-Alkaloide Atropin, Atropamin und Belladonin, sowie des Cocaalkaloids Tropacocain und die Synthese von racemischem Cocain vollständig geworden.“<sup>[7]</sup>

Seiner Zeit voraus, interessierte sich Willstätter nicht nur für Naturstoffe und Arzneistoffe, sondern auch für Moleküle, die die Theorie der organischen Chemie voranbringen. Nach den Cycloheptenen wandte er sich Verbindungen mit achtgliedrigen Ringen zu. Diese Studien gipfelten in seiner berühmten Synthese von Cyclooctatetraen, dessen deutliche Unterschiede zum Benzol er sofort bemerkte (Abbildung 4).<sup>[9]</sup> Durch Verwendung des Alkaloids *pseudo*-Pelletierin, eines „herrlichen Ausgangsmaterials“, das einfach und in großen Mengen aus der Rinde des Granatapfelbaumes isolierbar war, konnte er durch Reduktion, Dehydrierung, zweifache Hofmann-Eliminierung bis zum Cycloocta-1,3,5-trien (**11**) gelangen. Bromierung von **11**, gefolgt von einer nukleophilen Substitution mit Dimethylamin, die ihm schon in den Synthesen der Tropan-Serie so wertvolle Dienste geleistet hatte, führte zum Diamin **12**, das seinerseits durch erneute Hofmann-Eliminierung in das Cyclooctatetraen um-

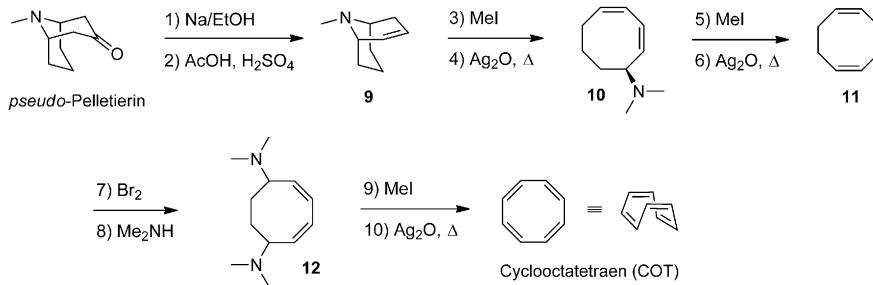


Abbildung 4. Willstätters Cyclooctatetraensynthese, ausgehend von *pseudo*-Pelletierin.

gewandelt werden konnte. Verbleibende Zweifel an der Korrektheit seiner Syntheseroute und an der Identität des Cyclooctatetraens wurden schließlich durch Copes und Overbergers Wiederholung und Verifizierung ausgeräumt.<sup>[10]</sup> Inzwischen war dieselbe Verbindung auch von Reppe et al. durch Nickel-katalysierte Tetramerisierung von Acetylen hergestellt worden.<sup>[11]</sup>

Um das besondere Wesen des Benzols zu verstehen, widmete sich Willstätter im Anschluss dem nächst niedrigeren Homologen der (CH=CH)<sub>n</sub>-Serie, nämlich dem Cyclobutadien.<sup>[12]</sup> Aus Gründen, die dem zeitgenössischen Leser nur allzu klar sein dürften, scheiterten diese Bemühungen jedoch.

Weniger bekannt, jedoch genauso wichtig, sind Willstätters Beiträge zu Chinonen und Chinoniminen, insbesondere die Formulierung der korrekten Struktur der *o*-Chinone und die Aufklärung ihrer Beziehung zu den Brenzkatechinen (Abbildung 2).<sup>[13]</sup> Seine Studien zum Purpurogallin, dem Produkt der oxidativen Dimerisierung von Pyrogallol, waren weniger erfolgreich.

Willstätter war sehr stolz auf seine Beiträge zur Chemie der Tropan-Alkaloide und Kohlenwasserstoffe, die ihn zeit seines Lebens beschäftigen sollten. Seine bekanntesten und einflussreichsten Arbeiten liegen jedoch auf einem anderen Gebiet, auf dem er erst nach seinem Umzug nach Zürich mit Nachdruck zu forschen begann: Die Pflanzenfarbstoffe, die uns täglich umgeben, insbesondere Chlorophyll und die wundervollen Farben der Blüten.<sup>[14]</sup> Jahrzehntelang war ihre Natur den Chemikern verschlossen geblieben, bis sich Willstätter mit seinem rigorosen Ansatz zur Reinigung und Analytik dieser Problematik näherte. Es gelang ihm, die fargebenden Komponenten von Geranien, Kornblumen,

Heidelbeeren, Rosen, Granatapfelsamen, Trauben, schwarzen Johannisbeeren usw. als Glykoside bestimmter Flavylium-Ionen, z. B. des Pelargonidins, Cyanidins und Delphinidins zu identifizieren (Abbildung 2). Die Struktur und Chemie dieser Verbindungen aufzuklären, muss eine große Genugtuung für Willstätter gewesen sein, der zeit seines Lebens ein begeisterter Gärtner war und eine Schwäche für Rotwein hatte.

Wie zuvor ergänzte er seine Strukturaufklärungen durch Synthesen, und zwar der Aglycone, da selektive Glycosylierungsmethoden damals noch nicht bekannt waren. Diese systematischen Untersuchungen gipfelten 1924 in mehreren Anthocyanidin-Synthesen, die selbst nach heutigen Standards als elegant und effizient anzusehen sind (Abbildung 5a).<sup>[15]</sup> Sie begannen mit dem Phloroglucinolcarbaldehyd **13**, der mit einem Glycolsäureanhydrid acyliert wurde und nach Perkin-Reaktion das Methoxycumarin **14** ergab. Hydrolyse der Ester und Methylierung führten zu Verbindung **15**, die durch Addition der Grignard-Verbindung **16**, gefolgt von Ansäuerung und Ionisierung, das Flavyliumchlorid **17** ergab. Globale Demethylierung und Bildung des Chloridsalzes führten anschließend zu dem Anthocyanidin Cyanidin. Durch Variation der Grignard-Verbindung konnten weitere Vertreter dieser Familie wie Perlagonidin synthetisiert werden. Obendrein lieferten Willstätter und seine Studenten eine Erklärung für die verblüffende Beobachtung, dass ein und dasselbe Molekül bei unterschiedlichen pH-Werten verschiedene Farben haben kann (Abbildung 5b). Die dominierende Spezies bei niedrigem pH-Wert ist das Flavyliumkation, das im neutralen pH-Bereich in die Anhydrobasis umgewandelt wird. Weitere Deprotonierung liefert ein ebenso stark gefärbtes

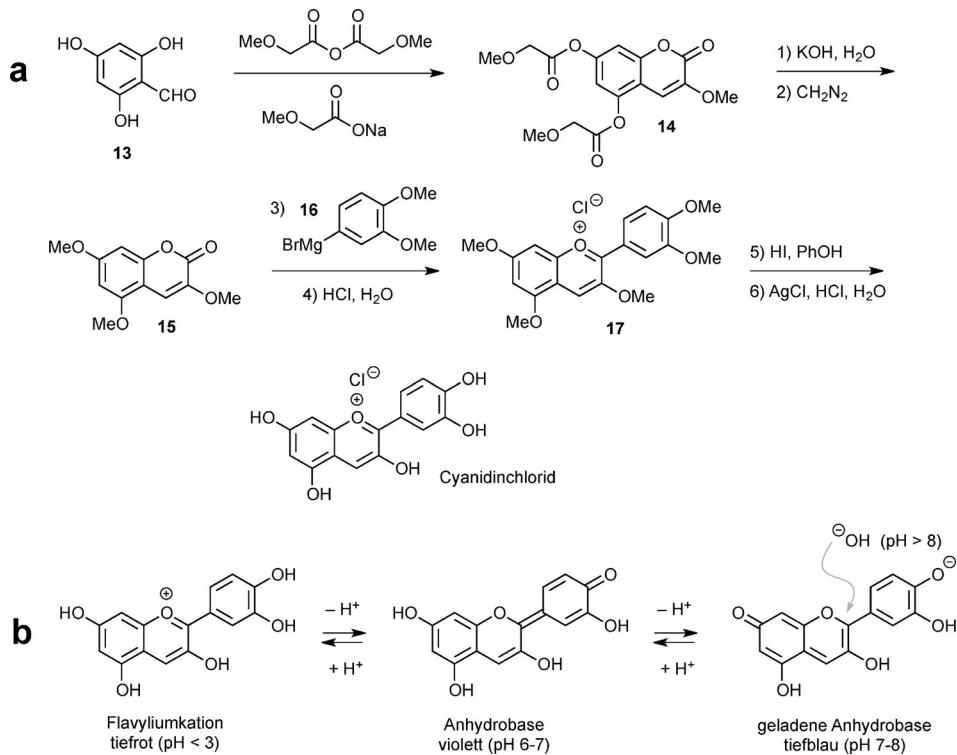


Abbildung 5. Willstätters Arbeit zu Anthocyanidinen. a) Cyanidinsynthese aus dem Jahr 1924; b) Abhängigkeit der Farbe vom pH-Wert.

Molekül, das jedoch ein deutlich bathochrom verschobenes Absorptionsspektrum aufweist. Bei noch niedrigerem pH-Wert führt die Addition eines Hydroxidions an das *p*-Chinonmethid zu einem farblosen Molekül, dem Chromenol-Anion, das schlussendlich zum entsprechenden Chalcon geöffnet wird (nicht dargestellt). Obwohl diese pH-Werte nicht die physiologische Realität in Pflanzen widerspiegeln, wo auch Metallsalze eine Rolle spielen können, gaben Willstätters Studien doch Hinweise darauf, wie ein einzelnes Pigment, z.B. Cyanidin, für die verschiedenen Farben von Kornblumen, Brombeeren, Himbeeren, Heidelbeeren, Kirschen, Rotkohl und Rosen verantwortlich sein kann.

Bereits in München begannen Willstätter und seine Studenten an Chlorophyll zu forschen, von dem bereits bekannt war, dass es für Pflanzen essenziell war, dessen Struktur aber noch völlig unklar war. Dies lag vor allem daran, dass „Chlorophyll“ aus sehr ähnlichen, lipophilen Molekülen mit hohem Molekulargewicht besteht und sich mit den Methoden seiner Zeit, vor allem Kristallisation und Destillation, nicht reinigen ließ. Obwohl die Chromatographie bereits 1906 durch Tswett eingeführt worden war, blieb sie bis weit ins 20. Jahrhundert wenig bekannt, bis Willstätters Student Richard Kuhn sie aufgriff und verfeinerte.<sup>[16]</sup> Willstätters entscheidende Erkenntnis war, dass sich Chlorophyll in zwei Bestandteile, nämlich eine lipophile Seitenkette (Phytol) und chlorinartige Tetrapyrrole, spalten ließ, die sich kristallisieren und reinigen ließen. Dadurch konnte er die Strukturformel bestimmen sowie nachweisen, dass Magnesium ein integraler Bestandteil des Chlorophylls ist, und keine bloße Verunreinigung. Seine sorgfältigen Arbeiten ebneten den Weg für die vollständige Strukturaufklärung durch Hans Fischer im Jahr 1940, die Willstätter und seinen Studenten versagt geblieben war.<sup>[17]</sup> Zusätzlich zeigten sie, dass in allen Pflanzen und Algen die auf Photosynthese angewiesen sind, Chlorophyll, mit geringen Variationen, zu finden ist. Dadurch schien es wahrscheinlich, dass Chlorophyll eine entscheidende Rolle bei der Photosynthese spielen muss. Diese mechanistische Rolle des Chlorophylls wurde schließlich Anfang der 1980er Jahre von Deisenhofer, Michel und Huber durch Kristallisation des aktiven Photosynthesezentrums aufgeklärt.<sup>[18]</sup> München und Chlorophyll sind daher mit nicht weniger als drei Nobelpreisen assoziiert.

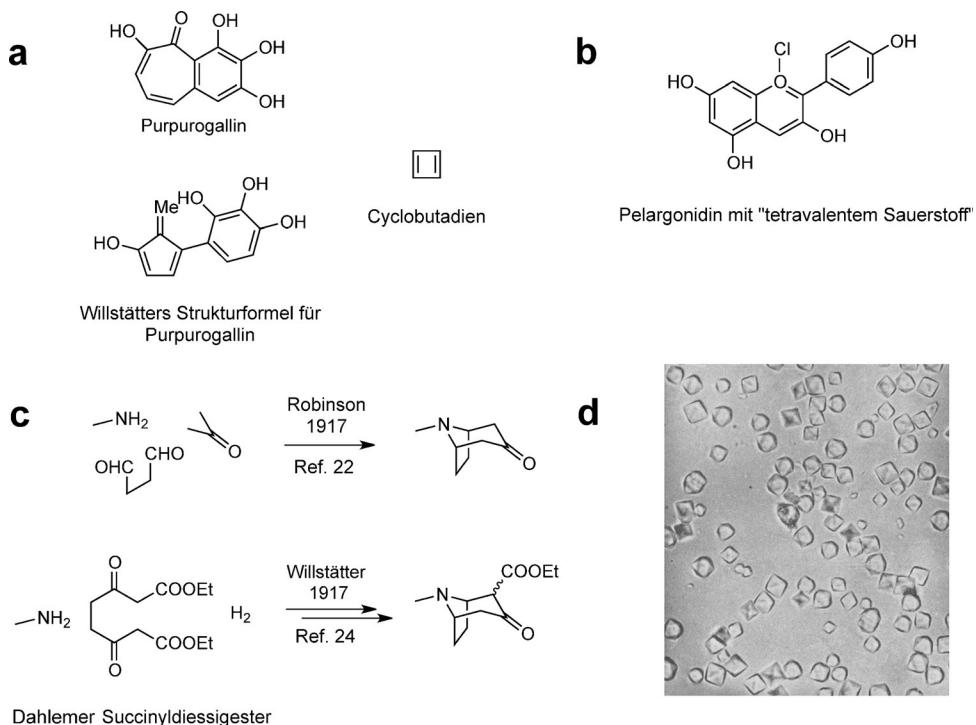
Im Rahmen seiner Forschung an Chlorophyll und der Photosynthese isolierte und entdeckte Willstätter das Enzym Chlorophyllase, welche die Pigmente unter sehr milden Bedingungen in eine Tetrapyrrolcarbonsäure und Phytol spalten konnte. Dies weckte sein Interesse an Enzymen und enzymatischer Katalyse, das die späte Phase seiner Karriere prägen sollte. Bedauerlicherweise waren seine Studien auf diesem Gebiet nicht im gleichen Maße von Erfolg gekrönt wie seine vorherigen Arbeiten zu Alkaloiden und Pigmenten, was ihm, als einem vom Erfolg verwöhnten Mann, schwer zu schaffen machte.

1924, im Alter von 52 Jahren und bei guter Gesundheit, kündigte Richard Willstätter seinen Rücktritt vom renommiertesten Lehrstuhl der Chemie in Deutschland an. Es wurde viel über seine Beweggründe spekuliert, und der aufkeimende Antisemitismus im München der 1920er Jahre wird gewöhnlich als einer der Hauptgründe genannt.<sup>[1,19]</sup> Es

stimmt, dass viele Professoren der Ludwigs-Maximilians-Universität Antisemiten waren, jedoch stellten diese bei weitem nicht die Mehrheit und waren mit Sicherheit nicht wortführend in der Fakultät für Chemie, wo Kollegen wie Heinrich Wieland oder Kazimierz Fajans den Ton angaben. Auf Studentenebene hatte Willstätter aber regelmäßig mit antisemitischen Ausfällen zu kämpfen, z.B. mit den herabwürdigenden Plakaten, die er in seiner Autobiografie erwähnt.<sup>[19]</sup> Es wird ihm auch nicht entgangen sein, dass einer seiner besten Studenten, Richard Kuhn, den er 1922 mit summa cum laude promovierte, mit der nationalen Bewegung sympathisierte. Es muss aber auch angemerkt sein, dass Willstätters Rücktritt zu einer Zeit erfolgte, in der die NSDAP nur um die 20000 Mitglieder zählte und noch als Randbewegung galt. Dass diese Partei neun Jahre später durch demokratische Wahlen an die Macht kommen sollte und sofort damit beginnen würde, eine Diktatur zu errichten, wurde damals nur von wenigen vorhergesagt.

Der zunehmende Antisemitismus, sowohl innerhalb wie auch außerhalb der Universität, war sicherlich nur einer von vielen Faktoren, die Richard Willstätter zu seinem frühen Rücktritt bewegten.<sup>[20]</sup> Wie Emil Fischer, der 1919 Selbstmord beging, war er tief vom ersten Weltkrieg und seinen persönlichen Verlusten in dieser Zeit betroffen. Er war der Monarchie treu ergeben und tief gekränkt, dass deutsche Aggression und deutscher Militarismus für den Krieg alleinverantwortlich sein sollten. Entsprechend war er auch einer der Unterzeichner des „Manifests der 93“, eines fehlgeschlagenen Versuchs deutscher Wissenschaftler, die Kriegsverantwortung abzustreiten, und ein typisches Beispiel für die Propaganda der frühen Phase des Krieges. Weitere Unterzeichner waren Emil Fischer, Fritz Haber, Ernst Haeckel, Wilhelm Ostwald, Max Planck, Max Reinhart, Wilhelm Röntgen und Wilhelm Wundt.<sup>[21]</sup>

Darüber hinaus hatte Willstätter nach dem Krieg Probleme, als Wissenschaftler wieder Fuß zu fassen. Zeitweise muss er das Gefühl gehabt haben, dass seine besten Tage als Forscher vorbei seien, vor allem als 1917 eine einstufige Synthese seines Parademoleküls – des Tropinons – von einem gewissen Robert Robinson publiziert wurde.<sup>[22,23]</sup> Diese Arbeit ließ Willstätters Glanzleistung umgehend ein wenig altmodisch erscheinen. Zu allem Überfluss scheint Willstätter gleichzeitig ganz ähnliche Ideen entwickelt zu haben. Obwohl er sich in der Öffentlichkeit immer großzügig gegenüber dem jüngeren Robinson gab, konnte er es sich als ehrgeiziger Mann nicht verkneifen, in seiner Autobiografie zu vermerken, dass aufgrund des Krieges und der Inkompetenz eines Kollegen die „lange vorbereitete Kondensation des Succinaldehyds mit Acetondicarbonsäure unterblieb. [...] Zu genau gleicher Zeit (meine deutschen Reichspatente wurden im Januar 1917 angemeldet, und die Arbeit war im Juli 1917 vor der Bayerischen Akademie vorgetragen) führten wir vom Dahlener Succinyldeissigester [i.e. Diethyl-3,6-dioxooctanoat] aus die Synthese des Tropinoncarbonsäureesters durch [Abbildung 6].“<sup>[24]</sup> Einige Jahre später kehrte Willstätter zum Bernsteindialdehyd zurück, den er mit Methylamin und dem Monomethylester der Acetondicarbonsäure kondensierte, um damit racemisches Cocain und Diastereomere davon zu synthetisieren. Die verschiedenen Isomere wurden im An-



**Abbildung 6.** Willstätters Fehlschläge. a) Seine Strukturformel von Purpurogallin und seine Versuche, Cyclobutadien herzustellen, reflektieren das schlechte Verständnis der Aromatizität in den frühen 1900er Jahren. b) Seine Strukturformel von Pelargonidin mit vierbindigem Sauerstoff. c) Robinsons gefeierte, einstufige Synthese von Tropinon, von der Willstätter behauptet, er habe selbst darüber nachgedacht. Darunter ist der Zugang zu Cocain aus seinem Patent von 1917 abgebildet. d) Sumners Kristallisation der Urease der Madagaskarbohne ebnete der modernen Proteinbiochemie und der Enzymologie den Weg. Die Abbildung stammt aus Sumners Originalpublikation.<sup>[26]</sup>

schluss auf biologische Aktivität hin getestet. Diese vierstufige Synthese, die 1987 von Casale<sup>[25]</sup> wiederholt und optimiert wurde, hätte vielleicht praktische Anwendungen gefunden, wenn Cocain nicht so kostengünstig aus der Coca-Pflanze zu gewinnen wäre.

Noch viel frustrierender müssen Willstätters Bemühungen gewesen sein, die Struktur der Proteine aufzuklären und die Natur der enzymatischen Katalyse zu ergründen. Seine Herangehensweise an die Strukturaufklärung – Aufreinigung und Kristallisation – schlug mit den von ihm gewählten Proteinen leider fehl. Diese Strategie war bei den Alkaloiden, den Anthocyanaen, deren Aglyconen, den Anthocyanidinen, und sogar den Chlorophyllen äußerst erfolgreich gewesen, erwies sich jedoch bei den ihm bekannten Enzymen, z. B. der Chlorophyllase, als unzureichend. Zwar lieferte er wichtige Beiträge zur Reinigung von Proteinen mithilfe ihrer Adsorption an Kieselgel und Metallsalzen, jedoch verweigerten sich seine Proben hartnäckig der Kristallisation. Dass er schlicht und einfach das falsche Protein ausgewählt hatte, wurde klar, als Sumner 1926 seine Arbeit zur kristallinen Urease aus der Madagaskarbohne veröffentlichte. Dieser Durchbruch brachte Sumner 1946 den Chemie-Nobelpreis ein (Abbildung 6 d).<sup>[26]</sup>

Man kann Willstätter kaum für Strukturformeln verantwortlich machen, die sich später als falsch herausstellten oder aus theoretischen Gründen unwahrscheinlich sind (Abbildung 6a). Seine Strukturformel zu Purpurogallin<sup>[27]</sup> und seine ergebnislosen Versuche, Cyclobutadien<sup>[12]</sup> zu synthetisieren,

reflektieren lediglich das schlechte Verständnis der Aromatizität seiner Zeit. Erich Hückels Konzepte wurden erst in den frühen 1930er Jahren formuliert und fanden bis 1950 wenig Beachtung unter Synthesechemikern.<sup>[28]</sup>

Willstätter scheint jedoch auch mit zeitgemäßen Konzepten zur chemischen Struktur und Bindung gekämpft zu haben. Sein Festhalten an den Strukturformeln der Flavyliumsalze mit „vierbindigem Sauerstoff“ (Abbildung 6b), die er noch in seiner Autobiografie von 1942 verwendete, lässt darauf schließen, dass er die Oktettregel und die Konzepte von G. N. Lewis nie richtig verinnerlicht hatte. Unter Umständen lag dies daran, dass er den „vierbindigen Sauerstoff“ für seine erste originelle Entdeckung hielt und er sich von seinem Mentor Adolf von Baeyer etwas hintergangen fühlte, als dieser mit diesem Konzept hausieren ging. Andererseits scheute Willstätter selbst auch nicht davor zurück, die Ergebnisse seiner Kollegen für sich zu beanspruchen und in Forschungsgebiete einzudringen, die andere Forscher etabliert hatten. Dies gilt insbesondere für sein Arbeiten auf dem Gebiet der Lokalanästhetika, die von Willstätters Lehrer Alfred Einhorn aufgrund gewisser (falscher) Annahmen zur Struktur des Cocains entwickelt worden waren. In einer Zeit, in der Arbeitsgebiete eifersüchtig verteidigt wurden und man sich das Recht reservierte, Entdeckungen in Ruhe auszuschlagen,<sup>[29]</sup> hat er sich damit bei seinen Kollegen nicht unbedingt beliebt gemacht.

Ein weiterer Aspekt, der zu Willstätters Entscheidung zum Rücktritt beigetragen haben mag, war seine gesicherte

finanzielle Situation. Er war ein hoch geschätzter und gut bezahlter Berater der deutschen und schweizerischen Chemieindustrie (z. B. für Bayer, Boehringer, Merck und Sandoz) und hielt zudem einige lukrative Patente, die ihm zu beachtlichem Wohlstand verholfen hatten. Er erhielt mehrere prestigeträchtige Rufe, beispielsweise nach Berlin (als Emil Fischers Nachfolger), als Leiter des Siemens-Forschungslabors, an das neueingerichtete Rockefeller-Institut in Madrid (durch Einladung von Ramón y Cajal) und an die Universität von Chicago, die er aber alle ablehnte. Willstätter zog es vor, als Privatier in München zu leben und per Telefon ein kleines Forschungsprogramm mit seiner Mitarbeiterin Margarete Rohdewald zu koordinieren. Nach seinem Rücktritt ließ er eine moderne Villa in einem schicken Stadtviertel in unmittelbarer Nachbarschaft zu Thomas Mann errichten, die seine umfangreiche Bibliothek und Kunstsammlung beherbergte. Dies machte ihn natürlich zu einem besonderen Ziel für die Verfolgung durch die Nationalsozialisten, die nach der Machtergreifung 1933 begannen, ihn zu belästigen und zu demütigen und ihn nach der Reichskristallnacht 1938 verhaften wollten. Aufgrund glücklicher Umstände – er hielt sich in seinem geliebten Garten auf, als die Gestapo seine Villa aufsuchte – konnte er seiner Verhaftung und Einlieferung nach Dachau entgehen. Nach einem fehlgeschlagenen Fluchtversuch in die Schweiz über den Bodensee konnte er mithilfe seiner loyalen Studenten das Dritte Reich verlassen, musste jedoch den Großteil seines Besitzes zurücklassen.<sup>[30]</sup> Nachdem er sich in Muralto am Ufer des Lago Maggiore niedergelassen hatte, fand er die Zeit und Kraft, seine Autobiografie zu vollenden. Dieses Buch mit dem einfachen Titel „Aus meinem Leben“ gehört zu den schönsten wissenschaftlichen Autobiografien und sollte allen gefallen, die sich für die Geschichte und Wissenschaft des 20. Jahrhunderts interessieren.<sup>[31]</sup> Darin werden Willstätters Entdeckungen, sein Familienleben, die Freundschaft zu Adolf von Baeyer und Fritz Haber sowie die Umstände seiner Auswanderung weitaus detaillierter abgehandelt, als es hier möglich wäre. Obwohl es die üblichen Schwächen einer Autobiografie aufweist, bleibt dieses Buch die beste und zugänglichste Quelle zu seinem Leben und seiner Zeit.

Im August 1942, als der Sieg über die Nationalsozialisten keineswegs gesichert war (die Schlacht von Stalingrad fand erst im darauffolgenden Winter statt), verstarb Richard Willstätter im Alter von 70 Jahren. Viele seiner Entdeckungen, wie die Anthocyanidine, das Cyclooctatetraen, die *ortho*-Chinone oder die Struktur des Cocains, gehören zum Kanon der organischen Chemie und werden für immer mit seinem Namen verbunden sein. Obwohl er zeitweise zu ehrgeizig war, gilt er als überzeugendes Beispiel eines Wissenschaftlers, der auf vielen unterschiedlichen Fachgebieten gleichermaßen erfolgreich ist. Seine Schüler spiegeln diese Vielseitigkeit. Zu ihnen gehörten Rudolf Pummerer (ein naturalisierter deutscher Staatsbürger), Riko Majima (ein Japaner), Kazimierz Fajans (ein Pole), Arthur Stoll (ein Schweizer), László Zechmeister (ein Ungar), Richard Kuhn (ein Österreicher) und Roger Adams (ein Amerikaner). Mit seiner exakten und gründlichen wissenschaftlichen Herangehensweise und seinem verblüffenden Gespür für wichtige Themen ist er ein großes Vorbild für seine Nachfolger. Sein Vermächtnis wiegt

schwer in Zürich und Berlin ebenso wie in München, welches sich größtenteils von den Desastern, die Richard Willstätter und seine Zeitgenossen befieLEN, erholt hat und viel von seiner früheren Schönheit zurückgewonnen hat (Abbildung 7). Im Frühling, wenn der Englische Garten in Münchens Zentrum ergrünt, und im Herbst, wenn ihn neu synthetisierte Anthocyanine in leuchtend rote und orange Farben tauchen, sollte man für einen Moment innehalten und an diesen großen Mann denken.



**Abbildung 7.** Die Farben des Richard Willstätter. Oben: der Englische Garten im Herzen Münchens im Mai (Chlorophyll und Carotin). Unten: derselbe im Oktober, wenn Anthocyanine die Szene dominieren.

## Danksagung

Wir danken Prof. Dr. Wolfgang Steglich, Prof. Dr. Heinz Langhals, Dr. David Barber, Dr. Oliver Thorn-Seshold und Dr. Henry Toombs-Ruane für kritisches Lesen des Manuskriptes sowie wertvolle Anregungen.

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11910–11916  
*Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12078–12085

- [1] „The Nobel Prize in Chemistry 1915“. <http://Nobelprize.org>. Nobel Media AB 2014. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1915/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1915/).
- [2] R. Willstätter, *Aus meinem Leben*, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim, **1973**, S. 232.
- [3] D. Stolzenberg, *Fritz Haber: Chemiker, Nobelpreisträger, Deutscher Jude*, Wiley-VCH, Weinheim, **1994**.
- [4] D. Martinez, *Der Gaskrieg 1914–1918: Entwicklung, Herstellung und Einsatz chemischer Kampfstoffe*, Bernard & Graefe, Bonn, **1996**.
- [5] R. Willstätter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 1160.

- [6] H. Markel, *The Anatomy of Addiction, Sigmund Freud, William Halsted and the Miracle Drug Cocaine*, Pantheon Books, New York, **2011**.
- [7] R. Willstätter, *Chem. Ber.* **1901**, 34, 3163.
- [8] R. Willstätter, *Chem. Ber.* **1896**, 29, 392.
- [9] R. Willstätter, E. Waser, *Chem. Ber.* **1911**, 44, 3423.
- [10] A. C. Cope, G. Overberger, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 976.
- [11] W. Reppe, O. Schlichting, K. Klager, T. Toepel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560, 1.
- [12] R. Willstätter, W. von Schmadel, *Chem. Ber.* **1905**, 38, 1992.
- [13] R. Willstätter, R. Pfannenstiel, *Chem. Ber.* **1904**, 37, 4744.
- [14] Richard Willstätter – Nobel Lecture: „On Plant Pigments“. <http://Nobelprize.org>. Nobel Media AB 2014. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1915/willstatter-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1915/willstatter-lecture.html).
- [15] R. Willstätter, L. Zechmeister, W. Kindler, *Chem. Ber.* **1924**, 57, 1938.
- [16] R. Kuhn, E. Lederer, W. Kindler, *Chem. Ber.* **1933**, 66, 488.
- [17] Hans Fischer – Nobel Lecture: „On Haemin and the Relationships between Haemin and Chlorophyll“. <http://Nobelprize.org>. Nobel Media AB 2014. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1930/fischer-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1930/fischer-lecture.html).
- [18] a) Johann Deisenhofer – Nobel Lecture: „The Photosynthetic Reaction Centre from the Purple Bacterium Rhodopseudomonas Viridis“. <http://Nobelprize.org>. Nobel Media AB 2014. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1988/deisenhofer-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1988/deisenhofer-lecture.html) b) Robert Huber – Nobel Lecture: „A Structural Basis of Light Energy and Electron Transfer in Biology“. <http://Nobelprize.org>. Nobel Media AB 2014. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1988/huber-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1988/huber-lecture.html) c) Hartmut Michel – Nobel Lecture: „The Photo-synthetic Reaction Centre from the Purple Bacterium Rhodopseudomonas Viridis“. <http://Nobelprize.org>. Nobel Media AB 2014. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1988/michel-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1988/michel-lecture.html).
- [19] R. Willstätter, *Aus meinem Leben*, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim, **1973**, S. 338.
- [20] F. Litten, *Studien zur Geschichte der Mathematik und der Naturwissenschaften*, Heft 32; München (Institut für Geschichte der Naturwissenschaften) **1999**, VII, 88.
- [21] J. von Ungern-Sternberg, W. von Ungern-Sternberg, *Menschen und Strukturen, Historisch-sozialwissenschaftliche Studien*, Bd. 21, 2., erw. Aufl., Peter Lang, **2013**.
- [22] R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762.
- [23] A. J. Humphrey, D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 494.
- [24] R. Willstätter, *Aus meinem Leben*, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim, **1973**, S. 448f.
- [25] J. F. Casale, *Forensic Sci. Int.* **1987**, 33, 275.
- [26] J. B. Sumner, *J. Biol. Chem.* **1926**, 69, 435.
- [27] R. Willstätter, H. Hess, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1923**, 430, 269.
- [28] E. Hückel, *Z. Phys.* **1931**, 76, 204.
- [29] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98.
- [30] Heinrich Wieland: *Naturforscher, Nobelpreisträger und Willstätters Uhr* (Hrsg.: S. Wieland, A.-B. Hertkorn, F. Dunkel), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [31] R. Willstätter, *Aus meinem Leben*, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim, **1973**. Englische Version: R. Willstätter, *From My Life*, W. A. Benjamin, New York, **1965**.

Eingegangen am 15. Juni 2015  
Online veröffentlicht am 20. August 2015