

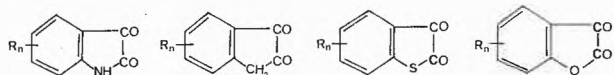
Vier Jahrzehnte im Dienste der Forschung und Lehre Prof. Dr. Dr. h. c. Edgardo Giovannini zum 70. Geburtstag *

Plato Portmann **

Physiologisch-Chemisches Institut der Universität Freiburg i. Ü.

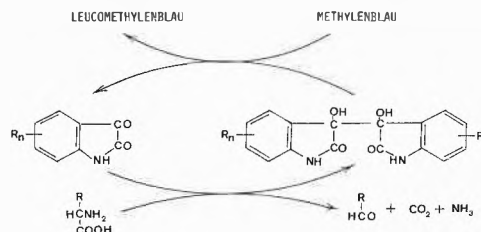
Das breite Forschungsspektrum von Prof. *Giovannini* in wenigen Zeilen darstellen und dabei seinen Arbeiten gerecht werden zu wollen, ist eine schwierige Aufgabe. Deshalb soll im folgenden nur der Versuch unternommen werden, die drei Hauptthemenkreise seiner Forschung übersichtsmässig zu besprechen, wobei die Darstellung notwendigerweise lückenhaft bleiben muss.

Ein erstes, vor ihm von *Traube* [1] und *Langenbeck* [2] bearbeitetes Forschungsgebiet, das ihn vor und während der ersten Jahre nach seiner Ernennung zum Hochschuldozenten beschäftigte, betrifft die Untersuchung von organischen Verbindungen, die eine desaminierende und decarboxylierende Dehydrierung von Aminosäuren katalytisch beschleunigen können. Ihn interessierte besonders der Zusammenhang zwischen Substituenten und katalytischer Aktivität des Isatins und der strukturverwandten Indandione, Thionaphthenchinone und Cumarandione. So untersuchte er zusammen mit neun Doktoranden [3-11] systematisch die dehydrierende Aktivität der folgenden mono- und disubstituierten Ringsysteme:



Die Herstellung stellungsdefinierter Derivate ($R_n =$ eine oder zwei Methyl-, Methoxy- Methylendioxy-,

Hydroxy-, Carboxy-, Chlor-, Nitro-, Amino-, Tosylamino oder Acetylamino-Gruppen) erwies sich sehr bald als methodisch anspruchsvolles und schwieriges Synthesegebiet, in dem sich seine Doktoranden mit vollem Einsatz zur Examensreife durcharbeiten mussten. Besonders die Dihydroxy- und die Aminoderivate dieser Heterozyklen waren sehr labile, nur mit viel experimentellem Geschick und auf synthetischen Schleichwegen zugängliche Verbindungen. Die Prüfung ihrer katalytischen Aktivität mit Hilfe der Methylenblau-Entfärbungszeit soll hier nur am Beispiel der am vollständigsten untersuchten Isatinderivate skizziert werden.



Aus den Resultaten dieser Versuche ergaben sich überraschende Einblicke in die Beziehung zwischen der Natur und der Stellung der Substituenten und der daraus resultierenden katalytischen Wirksamkeit. Merkwürdigerweise bewirkte einzig die Substitution in Stellung 4 eine aussergewöhnlich starke Änderung der katalytischen Wirkung: das 4-Carboxyisatin zeigte eine 20mal stärkere Wirkung als das Isatin, das 4-Amino-Isatin dagegen keine Aktivität. Eine Methylgruppe in Stellung 7 verstärkte die Wirksamkeit des

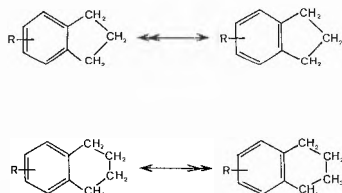
* Vgl. *Chimia* 33 (1979) 225

** Prof. Dr. P. Portmann, Institut de chimie physiologique de l'Université, CH-1700 Fribourg

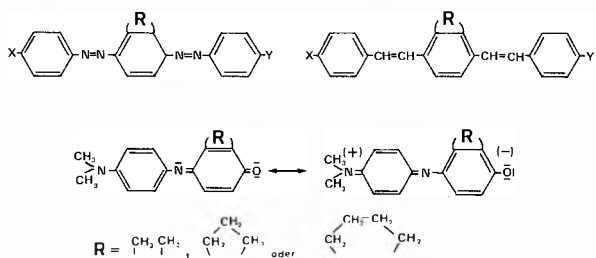
4-Carboxyisatins, eine zweite Carboxygruppe in Stellung 7 schwächte sie ab. Die starke Aktivierung der 3-Ketogruppe durch gewisse Substituenten in den 4- und der 7-Stellung wurde auch dadurch aufgezeigt [9], dass sich Aceton spielend leicht an das 4-Carboxy-, das 7-Methoxy- und das 7-Clorisatin anlagert. Andererseits erwies sich die katalytische Wirkung der Indandione und der Thionaphthenchinone als fünf- bis zehnmals schwächer als jene des Isatins.

In einem gewissen Zusammenhang mit diesem 1. Arbeitsgebiet stehen drei weitere Arbeiten [12–14], die spezielle Aspekte von Indolderivaten behandeln und sein Interesse für biologisch wirksame Substanzen (Ephedrin, Adrenalin, Melanin) bekunden.

Das zweite Arbeitsgebiet, das er bereits 1945 aufnahm und mit vielen Mitarbeitern bis in die letzte Zeit weiterverfolgte, zeigt seine Vorliebe für theoretische Probleme der Chemie. Es handelt sich dabei um den Nachweis einer partiellen Fixierung der Doppelbindungen in Benzolderivaten. Dieses seit 1930 unter dem Namen *Mills-Nixon-Effekt* bekannte Problem wurde vor ihm von vielen Autoren mit teils positiven, teils negativen Ergebnissen an den klassischen Beispielen substituierter Indane und Tetraline bearbeitet.



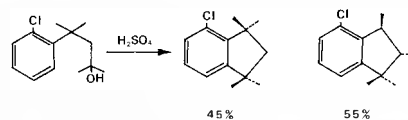
Nach kritischem Literaturstudium kam Prof. Giovannini mit seinen Mitarbeitern [14–32] zum Schluss, dass neue Wege zur Abklärung dieses experimentell nur sehr schwer fassbaren Problems eingeschlagen werden müssen. Er versuchte, die partielle Doppelbindungslokalisierung durch den Nachweis einer gesteigerten Reaktivität der betroffenen Doppelbindung selbst oder des dort gebundenen Wasserstoffes nachzuweisen oder sie durch die Messung hypso- oder bathochromer spektraler Verschiebungen an geeigneten Farbstoffderivaten zu erfassen. Dabei verglich er die Effekte der entsprechenden Xylol-, Indan- und Tetralinderivate z. B.



um die teils gleich-, teils gegensinnig wirkenden und sich überlagernden induktiven, mesomeren und sterischen Einflüsse der Substituenten vom nachzuwei-

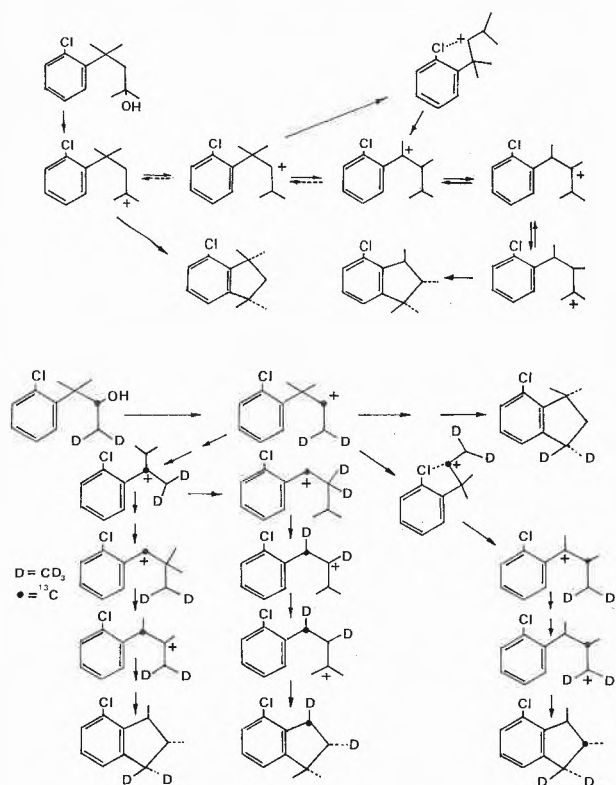
senden Mills-Nixon-Effekt unterscheiden zu können. Als Grundsysteme wurden dabei Malachitgrün, Phenolblau, Monoazo- und Bisazobenzole, Stilbene, Bisstyrylbenzole, aber auch einfachere Systeme, wie p-Nitrophenol und andere eingesetzt. Der Nachweis einer durch die Doppelbindungslage bedingten speziellen Reaktivität wurde andererseits so durchgeführt, dass die Aktivierungsenergien und der Ablauf der Reaktionen nach *Skraup*, nach *Wittig* oder nach *Meerwein* an Veratrol, Anisol, Methylanisolen, Methylendioxybenzol, Dimethylresorzin und Dimethylhydrochinon bzw. an ihren Amino- und Jodderivaten verglichen wurden. Weiter untersuchte er die partielle Hydrierung des Indans und der Äthylindane unter nachfolgender Lokalisation der verbleibenden Doppelbindungen durch Epoxydierung oder Maleinsäureanhydrid-Adduktion. In diesen Arbeiten wurden nicht nur neue und schwierig zugängliche Verbindungen in grosser Zahl synthetisiert, sondern auch mit scharfer und kritischer Logik die erhaltenen Messresultate bewertet und auf ihren Anteil an induktiven, mesomeren sterischen und Mills-Nixon-Effekt analysiert. Diese subtilen Abschätzungen zeigten eine gute Konvergenz für das reelle Bestehen des Mills-Nixon-Effektes in Indan und anderen in geeigneter Weise substituierten Benzolderivaten.

Das 3. Arbeitsgebiet ging aus der Beobachtung einer Methylwanderung bei der Synthese 4-Chlor-1,1,3,3-tetramethylindans durch Cyclisierung von 2,4-Dimethyl-(2-Chlorphenyl)-pentanol-4-ols [26] hervor, die in einer Nebenreaktion zur Bildung von 4-Chlor-1,1,2,3-tetramethylindan führte.



Mit mehreren Mitarbeitern [33–40] versuchte Prof. Giovannini den Mechanismus und die Gründe des mit einer Methylverschiebung verbundenen Ringschlusses abzuklären. Durch Ersatz des Cl durch $\text{CH}_3\text{O}-$, Br, CH_3- oder H, durch Markierung der Methylgruppen mit Deuterium oder der Seitenkette mit ^{13}C , durch Abfangen der Carbeniumionen mit Thioäthern grösserer oder kleinerer Raumbeanspruchung und Vergleich der Cyclisierungsprodukte, die aus den isomeren Arylhexanolen entstehen, gelang eine weitgehende Abklärung der sich stellenden Probleme. Je nach Ausgangsprodukt und Substitution konnten eine Methyl-, Phenyl-, Isopropyl- oder Hydrid-Wanderung in Betracht gezogen werden, wie die folgenden Schemata zeigen.

Zum Schluss seien jene Arbeiten erwähnt, die thematisch in mehr oder weniger losem Zusammenhang mit den Hauptthemen stehen: Beiträge zur Kenntnis der Indole und Indoline [41], der 2- und 1,2-disubstituierter Indoxyle [42], Photolyse von 3-substituierten-



2,1-Benzisozalonen [41, 43], Decarboxylierung der Maleinsäure und ihrer Monoester [44], Öffnung Oxiranges der Phenylglycidsäure [45], spektrophotometrische Studien an Azofarbstoffen [46] und die Herstellung von Stilbenyl-Derivaten des Pyrazols [47].

Als Prof. Giovannini 1943 Hochschuldozent wurde, war die Synthese und Strukturanalyse ein auf Erfahrung, Intuition und experimentellem Geschick beruhendes «Kunsthandwerk». Heute dagegen werden sie zu Programmen, die durch theoretische Kenntnisse dirigiert und durch modernsten Analysemethoden unterstützt werden, wobei allerdings nach wie vor die persönlichen Fähigkeiten des Chemikers und sein Einsatz entscheidend sind. Prof. Giovannini, unterstützt von seinen früheren und heutigen engsten Mitarbeitern, von denen die Professoren *Scheffold* und *Hansen* erwähnt seien, hat es verstanden diese Entwicklung mitzumachen und an seinem Institut die Lehre der Theorie und der Methodik auf den jeweilig möglichen aktuellen Stand der modernen organischen Chemie zu bringen. Er darf mit Stolz auf diese Entwicklung seines Institutes und das während 36 Jahren in Lehre und Forschung Geleistete zurückblicken. Ad multos annos.

Literatur

- 1 *W. Traube*: Ber. deutsch. chem. Ges. (1911) 44, 3145.
- 2 *W. Langenbeck*: Die org. Katalysatoren und ihre Beziehung zu den Fermenten, Springer, Berlin, 1. Auflage 1935, 2. Auflage 1949.
- 3 *Albert Engeloeh*: Über Indandion-1,2-Derivate und ihre katalytische Wirkung als Aminosäure-Dehydrogenasen (Dissertation 1946).

- 4 *Emil Frei*: Beitrag zur Kenntnis von Cumarandion-Derivaten und ihre katalytische Wirkung als Aminosäure-Dehydrogenasen (Dissertation 1947).
- 5 *Plato Portmann*: Isatinderivate als Dehydrase-Modelle und die Aktivität ihrer Carbonylgruppe bei der Oxim-Bildung (Dissertation 1947).
- 6 *Karl Schnyder*: Über 4- und 7-Isatinderivate und ihre Wirkung als Aminosäuredehydrogenasen (Dissertation 1949).
- 7 *Walter Birchler*: Über Thionaphthenchinon-Derivate und ihre Wirkung als Aminosäure-Dehydrogenasen (Dissertation 1951).
- 8 *Vigilio Massarotti*: Contributo alla sintesi dei derivati dell'indandione-1,2 (1951).
- 9 *Albert Jöhl*: Über einige Isatinderivate und ihre Wirkung als künstliche Aminosäuredehydrasen (Dissertation 1953).
- 10 *Bruno Knecht*: Beiträge zur Aufklärung des Substituenteneinflusses auf die dehydrogenatische Wirkung von Isatin-Derivaten (Dissertation 1955).
- 11 *Hans-Peter Zen-Ruffinen*: Beitrag zur Kenntnis der Aminosäuredehydrogenatischen Wirkung substituierter Isatine (Dissertation 1956).
- 12 *Rudolf Balsiger*: Versuche zur Synthese des Adrenochrom. Synthese des Adrenolutins (Dissertation 1953).
- 13 *Theodor Lorenz*: Über die Reduktion von Isatinen und anderen Derivaten des Indolsystems mit Lithiumaluminiumhydrid. Versuche zur Darstellung von 3-Hydroxyindolinen (Dissertation 1957).
- 14 *Farkas Ferenc*: Versuche zur Darstellung von Cycloephedrin und von Norcycloephedrin (Dissertation 1960).
- 15 *Fabio Beffa*: Contributo allo studio della desaromatizzazione del nucleo benzenico nella molecola del veratrolo (Dissertation 1948).
- 16 *Michel Delalaye*: Contribution à l'étude de la désaromatization du noyau benzénique dans l'anisole, les diméthoxybenzènes et l'hydrindène (Dissertation 1955).
- 17 *Max Ruther*: Untersuchungen über die partielle Lokalisierung von Doppelbindungen in Benzolderivaten (Dissertation 1956).
- 18 *Hans Wegmüller*: Zur Kenntnis des 4,7-Dihydroindans und des speziellen Charakters seiner binuklearen Doppelbindung (Dissertation 1959).
- 19 *Oskar Bekk*: Versuche zu einem spektrographischen Nachweis des Mills-Nixon-Effektes (Dissertation 1960).
- 20 *Bernhard Piller*: Spektrophotometrische Untersuchungen von induktiven, mesomeren und sterischen Effekten in Malachitgründerivaten (Dissertation 1961).
- 21 *Christoph Federspiel*: Beitrag zur Kenntnis der Hydrierung von Indan und Indanderivaten mit Na in flüssigem Ammoniak und mit Lithium in Äthylendiamin (Dissertation 1962).
- 22 *Nikolaus Rubanis*: Versuche zu einem spektrophotometrischen Nachweis des Mills-Nixon-Effektes in der Stilben und in der 1,4-Dephenylbutadien-Reihe (Dissertation 1962).
- 23 *Angelo Ciotto*: Versuche zu einem spektrophotometrischen Nachweis des Mills-Nixon-Effektes bei Monoazo- und Diazoderivaten (Dissertation 1963).
- 24 *Christoph Buxtorf*: Spektroskopische Studien an bis-Styrylaryl-Derivaten im Hinblick auf einen Nachweis des Mills-Nixon-Effektes (Dissertation 1965).
- 25 *Franz Schönenberger*: Versuche zu einem Spektrophotometrischen Nachweis des Mills-Nixon-Effektes in der Phenolblau-Reihe (Dissertation 1966).
- 26 *Roger Armand Blum*: Mills-Nixon-Effekt und Hyperkonjugation: eine spektrophotometrische Untersuchung (Dissertation 1966).
- 27 *Jacques Lintermans*: Une étude spectroscopique des effets Mills-Nixon et d'hyperconjugaison (Dissertation 1968).
- 28 *Jean-Marie Jenny*: Réduction partielle de l'Éthyl-4-indane et effet Mills-Nixon (Dissertation 1969).
- 29 *Philipp Birrer*: Synthese, elektronenspektroskopische und

- polarographische Untersuchungen von Benzocyclobuten-derivaten. Ein Beitrag zum Mills-Nixon-Effekt (Dissertation 1972).
- 30 *Rolf Schurter*: Synthesen und spektrometrische Untersuchungen von Benzocycloalkanderivaten (Mills-Nixon-Effekt) (Dissertation 1972).
 - 31 *Jean-Benoît Gaimard*: Etude spectrométrique et cinétique de la localisation partielle des doubles liaisons dans le vétratole et le méthylène-dioxybenzène (Dissertation 1973).
 - 32 *Herbert Vuilleumier*: ¹³C-NMR-, spektroskopische und epoxydierungskinetische Untersuchungen in der Benzocycloalkanreihe. (Ein Beitrag zum Mills-Nixon-Effekt) (Dissertation 1976).
 - 33 *Urs Hengartner*: Umlagerungen bei der säurekatalysierten Cyclialkylierung von 2,4-Dimethyl-aryl-pentanol-3 zu Indanderivaten (Dissertation 1970).
 - 34 *Pierre Pasquier*: Etude des réarrangements méthyliques des diméthyl-2,4-aryl-2-pentanol-3 lors de la cyclisation en dérivés indaniques (Dissertation 1973).
 - 35 *Kurt Brandenberger*: Umlagerungen bei der Cyclialkylierung von Arylhexanol-3 (Dissertation 1974).
 - 36 *Gabriel Vallat*: Synthèse du diméthyl-2,4-(6-bromo-2-phenyl)-4-pentanol-2 et appui anchimérique de l'atome de brome pour la transposition méthylique lors de sa cyclialkylation par catalyse acide (Dissertation 1974).
 - 37 *Urs Baumann*: Nachweis von kurzlebigen Carbeniumionen, die im Verlauf der säurekatalysierten Cyclialkylierung von 2,4-Dimethyl-aryl-pentanol-3 auftreten, mittels Thioäthern (Dissertation 1974).
 - 38 *Behrouz Fathi*: Mechanistische Untersuchungen der Cyclisierung von Arylpentanol-3 (Dissertation 1976).
 - 39 *Raphaël Badoud*: Synthèse et cycloalkylation de quelques aryl-1-methyl-3-butanols-2-monosubstitués en position benzylique (Dissertation 1978).
 - 40 *Urs Richli*: Über das Verhalten von aus Diazonium-Ionen gebildeten Arylalkylkationen (Dissertation 1979).
 - 41 *Jorge Rosales*: Beitrag zur Kenntnis der Indol- und Indolinchemie. Versuche zur Synthese des 1,2-Dimethyl-3-hydroxy-indolins (Dissertation 1962).
 - 42 *Friedrich E. Karrer*: Synthese und Umwandlungen 2-substituierter und 1,2-disstituierter Indoxyl-Derivate (Dissertation 1967).
 - 43 *Bernardo F.S.E. De Sousa*: Photochemistry of 3-Phenyl-2,1-benzisoxazoles in acids (Dissertation 1974).
 - 44 *Hans Zweifel*: Decarboxylierung von Maleinsäure und Maleinsäuremonomethylester in Gegenwart von Pyridinbasen (Dissertation 1970).
 - 45 *Anton A. Berther*: Untersuchung über den Substituenteneinfluss auf die Öffnungsrichtung des Oxiranringes der Phenylglycidsäure (Dissertation 1957).
 - 46 *Karl-Fred De Polo*: Spektrophotometrische Studien an Azofarbstoffen in Lösungen und auf festen Substraten. (Ein Beitrag zur Kenntnis der Lichtechtheit von Anzofarbstoffen) (Dissertation 1970).
 - 47 *Roger Palmberg*: Über die Herstellung von Stilbenyl-Derivaten des Pyrazols (Dissertation 1979).
- Publikationen von Prof. Giovannini*
- E. Giovannini* und *P. Portmann*, *Helv. Chim. Acta* (1948) *31*, 1361: La réactivité du groupement carbonyle et l'activité déshydrogénasique des composés de la série de l'isatine.
- E. Giovannini* und *P. Portmann*, *Helv. Chim. Acta* (1948) *31*, 1375: Sur quelques dérivés de l'oxindole et de l'isatine. I. Sur les dérivés nitrés en position 5 et 6.
- E. Giovannini* und *P. Portmann*, *Helv. Chim. Acta* (1948) *31*, 1381: Sur quelques dérivés de l'oxindole et de l'isatine. II. Sur les amino-, hydroxy- et méthoxy-dérivés substitués en position 5 et 6.
- E. Giovannini* und *P. Portmann*, *Helv. Chim. Acta* (1948) *31*, 1392: Sur quelques dérivés de l'oxindole et de l'isatine. III. Les acides isatine-carboxyliques-5 et -6.
- E. Giovannini*, *R. W. Balsiger*, *R. W. Fischer* und *R. Hirt*, *Helv. Chim. Acta* (1953) *36*, 708: Synthèse von N-Methyl-5,6-dioxyindoxyl (Adrenolutin).
- E. Giovannini*, *P. Portmann*, *A. Jöhl*, *K. Schnyder*, *B. Knecht* und *H. P. Zen-Ruffinen*, *Helv. Chim. Acta* (1957) *40*, 249: La réactivité du groupement carbonyle et l'activité déshydrogénasique des composés de la série de l'isatine. II. (Note préliminaire).
- E. Giovannini* und *Th. Lorenz*, *Helv. Chim. Acta* (1957) *40*, 1553: Reduktionen mit LiAlH₄ in der Isatin-Reihe. 1. Mitteilung. Über Darstellung und Eigenschaften von 3-Hydroxyindolin.
- E. Giovannini* und *Th. Lorenz*, *Helv. Chim. Acta* (1957) *40*, 2287: Reduktionen mit LiAlH₄ in der Isatin-Reihe. 2. Mitteilung. Einwirkung von LiAlH₄ auf Indol- und Isatin-Derivate.
- E. Giovannini* und *Th. Lorenz*, *Helv. Chim. Acta* (1958) *41*, 113: Reduktionen mit LiAlH₄ in der Isatin-Reihe. 3. Mitteilung. Zur Darstellung von N-Methyl-3-hydroxy-indolin.
- E. Giovannini* und *H. Wegmüller*, *Helv. Chim. Acta* (1958) *41*, 933: Die Reduktion des Indans mit Natrium und Alkohol in flüssigem Ammoniak.
- E. Giovannini* und *H. Wegmüller*, *Helv. Chim. Acta* (1959) *42*, 1142: Zur Kenntnis des speziellen Charakters der binuclearen Doppelbindung in 4,7-Dihydro-indan.
- E. Giovannini*, *F. Farkas* und *J. Rosales*, *Helv. Chim. Acta* (1963) *46*, 1326: De la constitution de quelques dérivés du méthyl-2-indoxyle.
- E. Giovannini* und *J. Rosales*, *Helv. Chim. Acta* (1963) *46*, 1332: Une transposition de caractère particulier dans la série des dioxindoles *a*-substitués.
- E. Giovannini* und *N. Rubanis*, *Helv. Chim. Acta* (1966) *49*, 561: Zur Herstellung von [Indanyl-(4)]-essigsäure.
- E. Giovannini*, *J. Rosales* und *B. de Souza*, *Helv. Chim. Acta* (1971) *54*, 2111: Photoinduzierte nucleophile Substitution von 3-substituierten 2,1-Benzisoxazolen (unter Ringöffnung).
- E. Giovannini* und *K. Brandenberger*, *Helv. Chim. Acta* (1973) *56*, 1775: Über die Cyclialkylierung von Dimethylarylhexanol-3. Vorl. Mitteilung.
- E. Giovannini* und *H. Vuilleumier*, *Helv. Chim. Acta* (1977) *60*, 1452: Über eine Synthese des angulären Di(cyclobuteno)-benzols.
- E. Giovannini* und *B. de Souza*, *Helv. Chim. Acta* (1979) *62*, 185: Photolyse des 3-Phenyl-2,1-benzisoxazols und einiger seiner Derivate in Salzsäure bzw. Schwefelsäure.
- E. Giovannini* und *B. de Souza*, *Helv. Chim. Acta* (1979) *62*, 198: Photolyse des 3-Phenyl-2,1-benzisoxazols und einiger seiner Derivate in Bromwasserstoffsäure.