

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Probing the Biosynthesis of Vitamin B₁₂

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

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

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

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

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



R. H.

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

(Abstract by the author)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Probing the Biosynthesis of Vitamin B₁₂

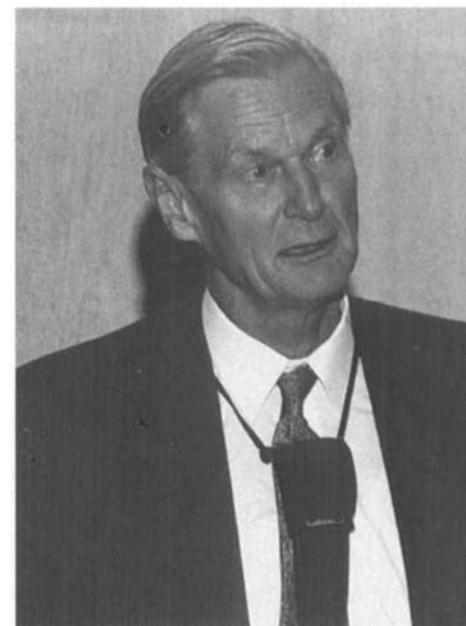
Alan R. Battersby, University Chemical Laboratory, Cambridge, UK

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

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

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

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



R. H.

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

(Abstract by the author)