

Chimia 54 (2000) 751–758
 © Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft
 ISSN 0009–4293

Forschung – eine Fahrt ins Blaue



Foto: R. Häfliger

Vortrag von Dieter Seebach*

Zuallererst möchte ich im Namen der anwesenden und nicht anwesenden Chemikerinnen und Chemiker in der Schweiz Frau Bundesrätin Dreifuss für ihr Plädoyer zugunsten der Chemie danken. Sodann bedanke ich mich für die ehrenvolle Auszeichnung bei den Mitgliedern des Marcel Benoist-Stiftungsrates, aber auch bei den – anonymen – Gutachtern, welche mich vorgeschlagen und meine Kandidatur befürwortet haben. Herrn Kollegen von Zelewsky gilt mein Dank für die wohlwollende und wohl formulierte Laudatio... bin ich das wirklich?

Die Entscheidung des Stiftungsrates hat nicht nur bei mir persönlich grosse Freude ausgelöst, sondern auch unter den organischen Chemikern in der Schweiz, wurde doch nach fast 30 Jahren wieder ein Synthesechemiker ausgezeichnet. Auch die ETH, die die heutige Feier mit ausgerichtet hat, und die uns auf dem Höggerberg einen grossartigen Neubau errichtet, das Department für Chemie, sowie vor allem unser Laboratorium für Organische Chemie haben Grund zur Freude!

*Korrespondenz: Prof. Dr. D. Seebach
 Laboratorium für Organische Chemie
 der Eidgenössischen Technischen Hochschule
 ETH-Zentrum
 Universitätstrasse 16
 CH-8092 Zürich
 Tel.: +41 1 632 29 90
 Fax: +41 1 632 11 44
 E-Mail: seebach@org.chem.ethz.ch

Dass ich heute hier stehe, verdanke ich einer Vielzahl von Persönlichkeiten und glücklichen Umständen. Dank gilt meinen Eltern für die Gene, für die Ausbildung, und dafür, dass sie es zugelassen haben, dass ich im Alter von 14 Jahren die Waschküche des Elternhauses in ein Laboratorium verwandelte, was für ein Leichtsin! (Bild 1), den Lehrern und Vorbildern auf dem Weg von der Waschküche an die ETH: Herrn Mutscheler, meinem Chemielehrer im Gymnasium, der jedes Jahr mit dem katholischen Religionslehrer Wetten abschloss, ob mehr Abiturienten Naturwissenschaften oder Alte Sprachen und Theologie studieren würden, Rudolf Criegee, meinem Dok-

torvater in Karlsruhe, E.J. Corey, meinem Mentor in Harvard, und Vlado Prelog, meinem Vorgänger im Amt hier an der ETH, den deutschen und Schweizer Institutionen und Firmen, die meine Forschung in Karlsruhe, Giessen und Zürich finanzieren halfen, den vielen Mitarbeitern, Diplomanden, Doktoranden, Postdoktoranden, akademischen Gästen männlichen und weiblichen Geschlechts (Frauenanteil etwa 10%), die aus aller Herren Länder kamen (die meisten Doktorandinnen und Doktoranden waren aus der Schweiz), der Stammmannschaft: für 35 Jahre Herr Beck und für 20 Jahre Fräulein Sigrist, ohne die in der Gruppe *fast* nichts läuft! (Bild 2), Oskar Jeger,

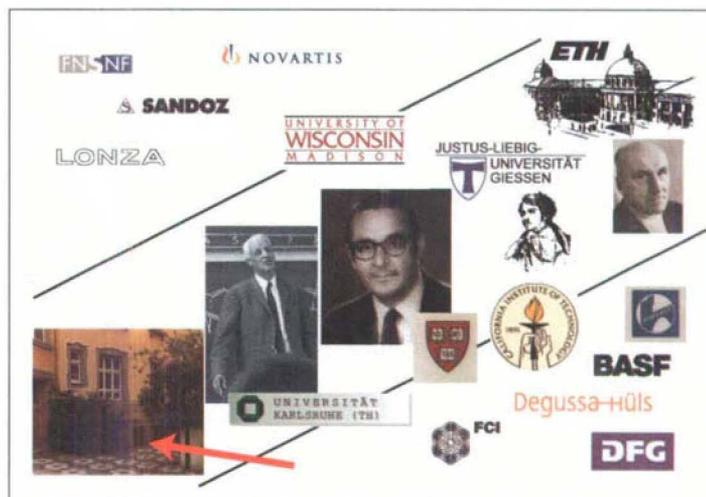


Bild 1



Bild 2



Bild 3

der 1977 Vorsteher war, und den andern streitbaren und diskussionsfreudigen Kollegen in unserem Laboratorium, vor allem aber auch denjenigen Kollegen innerhalb und ausserhalb der ETH, mit denen Zusammenarbeiten zu gemeinsamen Veröffentlichungen führten (Bild 3).

Neben der Anleitung der Mitarbeiter, der Lehre, der Erfüllung von Aufgaben in der Selbstverwaltung und dem 'Miliz-Dienst' im Vorstand Chemischer Gesellschaften und im Herausbergremium von Zeitschriften ist die Hauptbeschäftigung eines Hochschullehrers das Veröffentlichlichen (in meinem Fall meistens in *Helvetica Chimica Acta*, Herrn Dr. Kisakürek sei Dank) und das Vortragen an anderen Universitäten, bei Kongressen und in Firmen, wo ich auch Berater bin. Das ist mit einem riesigen Reispensum verbunden. Auf den Reisen um die Welt wurde mir immer wieder klar, dass wir an der ETH *vergleichsweise* ideale Arbeitsbedingungen haben; ich bin überzeugt, dass ich nirgendwo sonst in zwei Jahrzehnten die Forschung hätte

durchführen können, welche zu dieser Art von Anerkennung führt!

Freizeit neben den erwähnten Aktivitäten muss jeweils dem prall gefüllten Kalender abgetrotzt werden. Die Chemie ist Beruf, Berufung und Hobby zugleich; regelmässiges Schwimmen wird allerdings als lebenswichtig erachtet.

Die Familie kommt allzu oft zu kurz. Meiner Frau gebührt der grösste Dank für ihre Geduld mit mir, und dafür, dass sie es verstand, für unsere Kinder und mich ein Heim, ein Zuhause zu schaffen; bei Höhen und Tiefen steht sie neben mir – vor allem bei letzteren! Wie heisst es doch auch so schön: Preise gelten der Frau, die uns gewähren lässt.

Nun zu meinen chemischen 'Kreationen' – keine leichte Aufgabe vor Zuhörern und Zuschauern, von denen nur ein Teil Naturwissenschaftler sind. Selbst sogenannte gebildete Laien haben erfahrungsgemäss Mühe mit den einfachsten chemischen Grundlagen. Frau Dreifuss hat schon darauf hingewiesen, dass die Chemie in der Gesellschaft unbekannt

und unbeliebt ist, Eines bedingt wohl das Andere. Die von uns gerne als zentrale Wissenschaft bezeichnete Chemie (Bild 4) leidet unter dem Handicap, dass der Name *Chemie*, die Bezeichnung für unsere *Wissenschaft*, gleichzeitig als Synonym für die *chemische Industrie* steht: Die Presse berichtet von 'Chemie-Unfällen', wenn dort etwas passiert, aber niemand käme auf die Idee, einen Flugzeugabsturz einen 'Physik-Unfall' zu nennen. Hier tut Aufklärung, Erziehung, und Bildung Not! Der Begriff des Moleküls könnte schon in der Grundschule vermittelt werden! Übrigens, die Graphik (Bild 4, links) verdanke ich Herrn Kollegen Ernst, und die Flächen für die einzelnen Fächer korrelieren in etwa mit der Zahl der Marcel Benoist-Preisträger in den entsprechenden Disziplinen.

In Anbetracht der kulturellen, gesellschaftlichen und technischen Bedeutung der Konzepte der Naturwissenschaft empfinden es viele von uns als unfair, dass ins Pflichtenheft der ETH-Doktoranden die Geistes-, Gesellschafts- oder

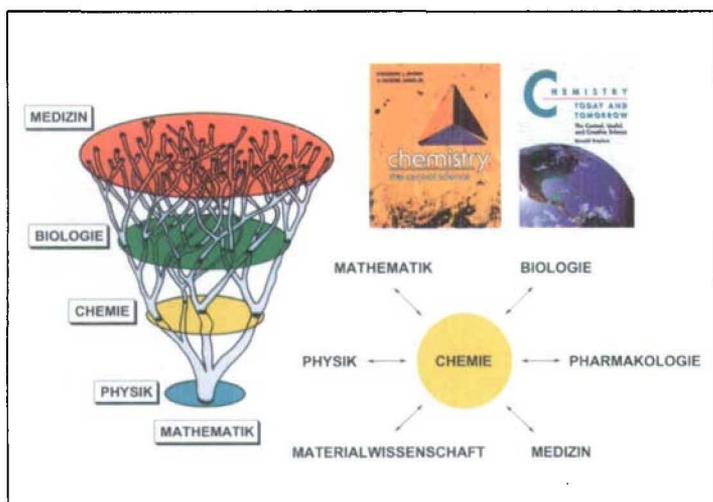


Bild 4

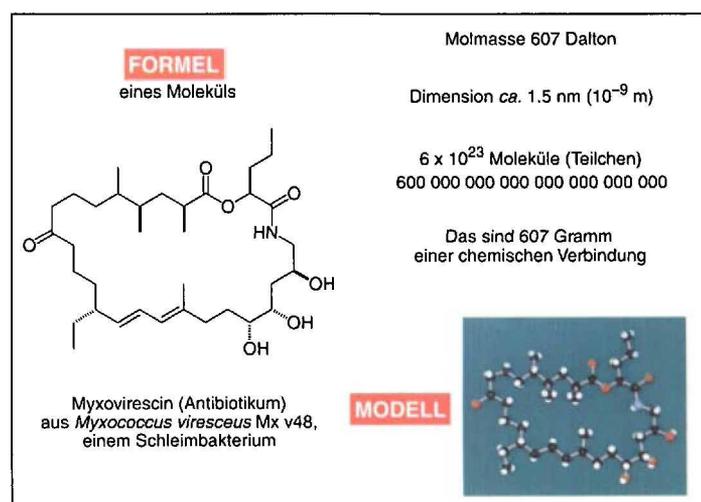


Bild 5

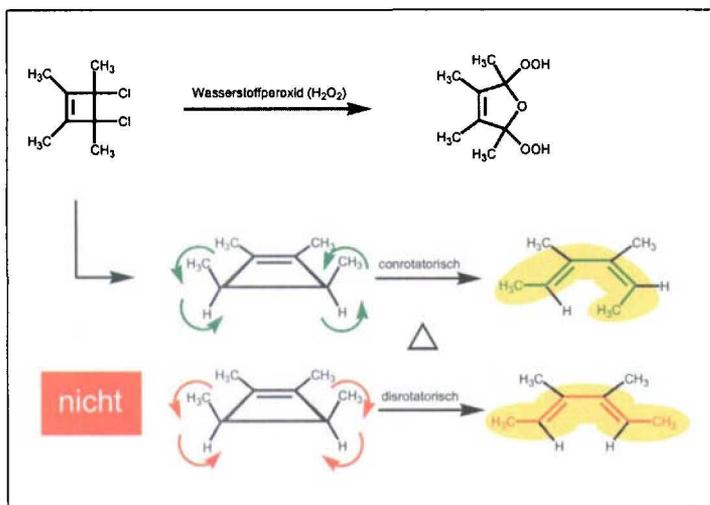


Bild 6

Rechtswissenschaften aufgenommen wurden, ohne dass andererseits die Juristen, Soziologen oder Theologen wissen müssen, was ein Molekül ist.

Die chemische Formelsprache ist eine der grössten Errungenschaften der menschlichen Erkenntnisgeschichte, das heisst unserer Kultur. Nachdem eine Formel aufgestellt ist (Bild 5), kann der Chemiker ins Labor gehen und die Verbindung synthetisieren, d.h. in diesem Fall z.B. 600 g herstellen, die aus etwa einem Mol oder 10²³ dieser Moleküle bestehen; so viele Sauerstoff- und Stickstoffmoleküle schwirren auch in 10 Liter Luft um uns herum! Die meisten Produkte der Pharma-, Agro-, Kunststoff-, aber auch der Informatik-Industrie (die sogenannte Hardware, siehe den diesjährigen Chemie-Nobel-Preis) sind chemische Verbindungen oder werden aus ihnen hergestellt.

Ohne Formelsprache kann ich also schwerlich über meine Arbeiten reden. Hier einige Beispiele:

In Criegees Gruppe in Karlsruhe haben wir Arbeiten über die Öffnung – gespannter – Vierringverbindungen durchgeführt (Bild 6) und bewiesen, dass sie conrotatorisch verläuft (*cis*-ständige Gruppen bewegen sich seltsamerweise in dieselbe und nicht in entgegengesetzte Richtung), dies waren wichtige Grundlagen für die Aufstellung der Woodward-Hoffmann-Regeln.

In Harvard bearbeitete ich Reaktionen, die zum Konzept der Reaktivitätsumpolung führten (Bild 7): die meisten Reaktionen beruhen auf Polarisierung von Bindungen zwischen den Atomen, die ihrerseits aus der Position der Atome im Periodensystem der Elemente basiert. Dadurch gibt es nur bestimmte Kombinationen zum Knüpfen neuer Bindungen. Synthetische Transformationen unter

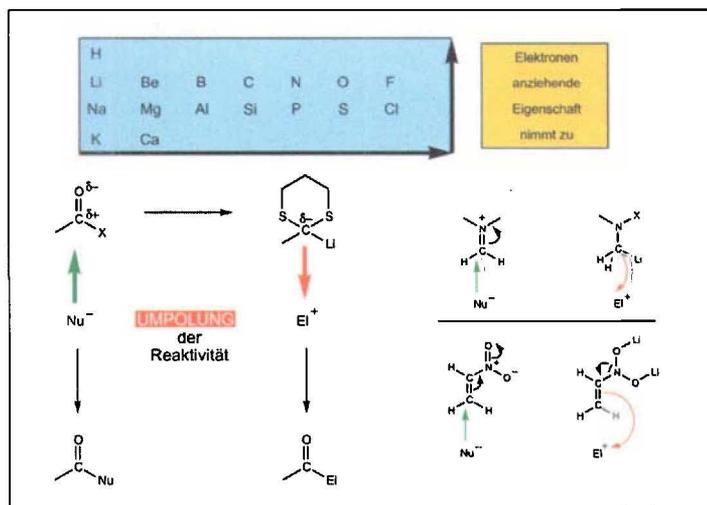


Bild 7

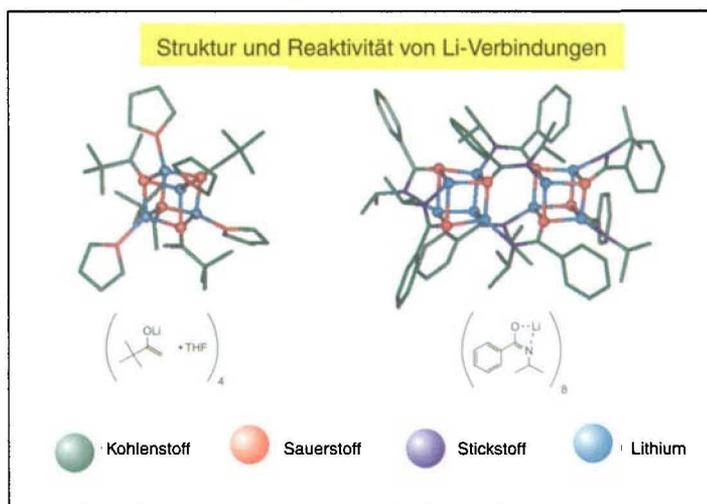


Bild 8

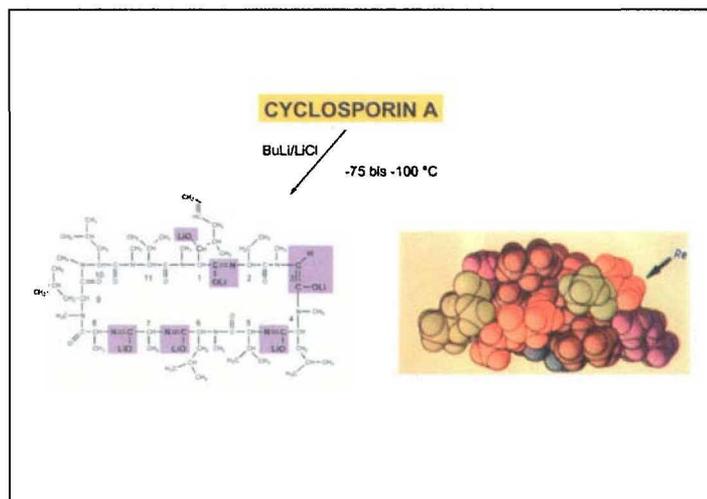


Bild 9

Umkehrung dieser Gesetzmässigkeit nennt man heute Umpolung.

Bei diesen Arbeiten spielten die Lithium-Verbindungen eine zentrale Rolle, und es gelang uns (in Zusammenarbeit mit der Dunitz-Gruppe), erstmals Kristallstrukturen (Bild 8) der synthetisch wichtigsten Li-Reagentien zu bestimmen, und damit letztlich ihre Reaktivität besser zu verstehen.

Damals führten wir auch das Experiment der sechsfachen Lithiierung von Cyclosporin durch (Bild 9), womit hunderte von Derivaten bei der Sandoz zugänglich wurden. Cyclosporin selbst ist bis heute *das* Immunsuppressivum; mit seiner Hilfe überleben Tausende von Organtransplantationspatienten – nicht nur durch die Kunst der Chirurgen! Die Bedingungen, unter denen wir solche Me-

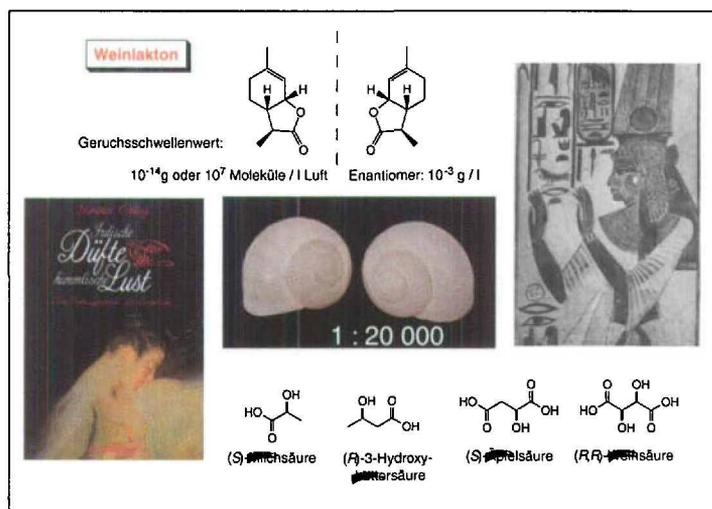


Bild 10

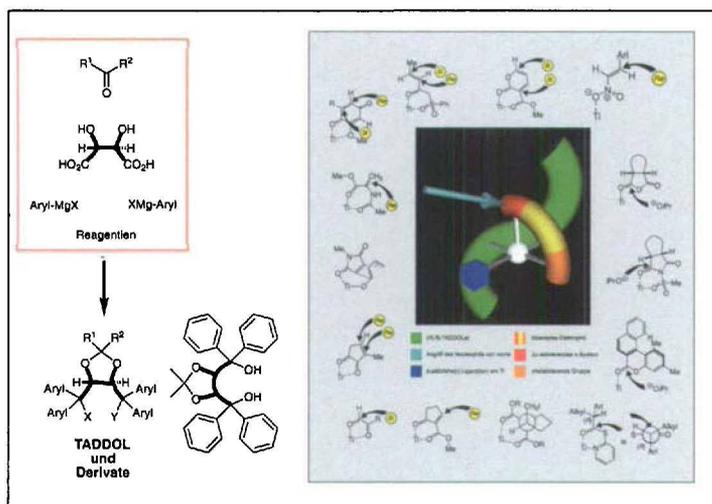


Bild 11

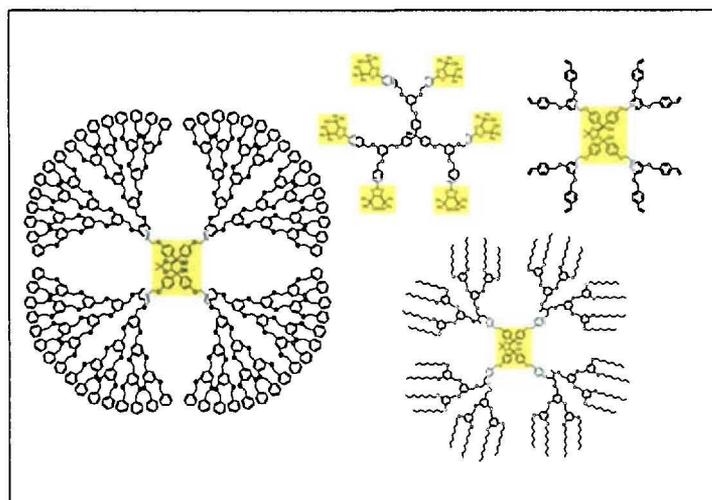


Bild 12

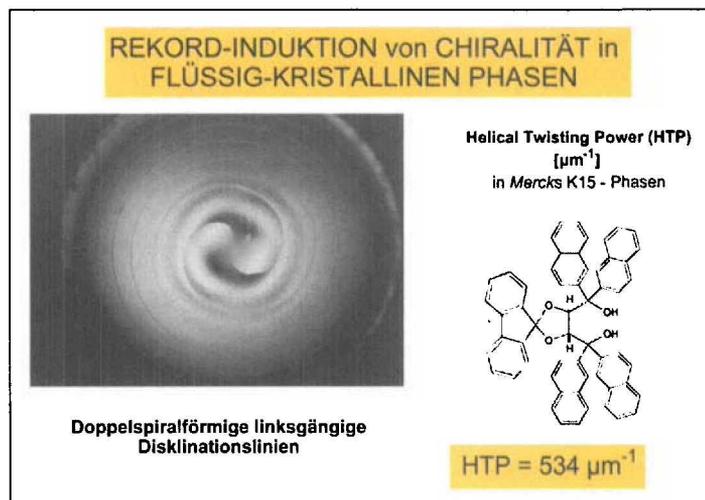


Bild 13

tallierungen durchführten (Butyllithium, -75 bis -100 °C), wurden noch vor 20 Jahren in der Industrie als *rein akademisch* belächelt – heute werden sie in riesigen Kesseln in der chemischen Produktion angewendet!

Auch eine grosse Rolle in unseren Arbeiten spielt die selektive Herstellung von Verbindungen, deren Moleküle in nicht deckungsgleichen Bild-/Spiegelbild-Formen vorkommen, eine Eigenschaft, die Chiralität oder Händigkeit heisst (Bild 10).

Die belebte Natur ist jeweils aus einer Sorte derartiger Moleküle aufgebaut, was auch in makroskopischen Strukturen wie den Schneckenhäusern sichtbar wird. Wir Menschen können händige Moleküle oft sehr empfindlich voneinander unterscheiden, 10 Millionen Moleküle des Weinlaktone pro Liter Luft reichen, um es zu riechen; die spiegelbildliche Verbindung hat einen um 100 Milliarden höheren Geruchsschwellenwert. Keine Sorge, schon die alten Ägypter hatten Probleme mit der Chiralität und stellten Menschen und Götter mit zwei linken Händen dar. Zumindest in der Organischen Synthese ist die Quelle der Chiralität stets ein Naturstoff, und wir haben immer wieder Verbindungen mit so schönen Namen wie Milch-, Äpfel- und Weinsäure verwendet, unter anderem für die Herstellung der TADDOLe, vielseitiger Hilfsstoffe in der Organischen Synthese (Bild 11). Die TADDOLe waren auch einer der Ausgangspunkte für unsere Ausflüge in die Dendrimer- und Polymerchemie (Bild 12) und in das Gebiet der flüssigkristallinen Materialien (Bild 13). Die Selbstregeneration von Stereozentren entwickelten wir ausgehend von Milchsäure, Hydroxybuttersäure und Aminosäuren (Bild 14).

Hydroxybuttersäure (HB), ist ein Abbauprodukt des Biopolymeren PHB, und über dieses faszinierende Material gelangten wir mitten in die Biochemie (Bild 15). Mit Frau Reusch wiesen wir das Vorkommen von PHB in höheren Organismen (Eukaryoten) – bis hin zum Menschen – nach, entwickelten neue Analysemethoden und synthetisierten oligomere Modellspezies bis zu 128 Bausteinen (Bild 16), mit denen Ionenkanal-Bildung für Na⁺, K⁺, und Ca²⁺ durch Membranen und Zellwände nachgewiesen (Bild 17) und kanalartige Strukturen in Kristallen von Komplexen mit Salzen entdeckt wurden (Bild 18), was wiederum zu Vorschlägen für den Aufbau der Kanäle in Zellmembranen führte (Bild 19).

Auch wenn es zu dieser fünften Klasse von Biomakromolekülen noch mehr Fragen als Antworten gibt, und Biochemiker, Biologen und Mediziner skeptisch auf den Nachweis der Biogenese von PHB in Eukaryoten warten, bin ich überzeugt, dass diese in allen Organismen nachweisbaren Makromoleküle in nicht allzu ferner Zukunft Einzug in Biochemie-Lehrbücher halten werden.

Das neueste Arbeitsgebiet sind die β - und γ -Peptide. Die natürlichen Peptide, Proteine und Enzyme werden nach dem Bauplan der DNS in allen Organismen produziert (Bild 20). Da die Strukturen der Peptide schon kompliziert genug sind, war die Vorhersage aller Fachleute, dass das Einfügen weiterer C-Atome (CH₂-Gruppen) in deren Kette zu strukturellem Chaos führen würde. Das Umgekehrte war der Fall: wir entdeckten eine schöne neue Welt mit mehr Ordnung (Bild 21). Die Peptide aus verlängerten Bausteinen falten sich z.B. schon bei Kettenlängen von vier bis sechs Einheiten

Polyhydroxybuttersäure (PHB)

Synthesebaustein

- Allgegenwärtig in prokaryotischen und eukaryotischen Zellen
- Mikrobielles Speichermaterial, $n \text{ ca. } 10^4$
- Bioabbaubares Polymer (Plastic)
- Ca-Kanal durch Zellmembran (CaPP₁-Komplex, $n \text{ ca. } 150$)

Eine fünfte Klasse von Biomakromolekülen

neben Polypeptiden, Polysacchariden, Polynucleotiden, Polyisoprenoiden

Eiweiss
Kohlenhydrate
Zellkern
Kautschuck

Bild 15

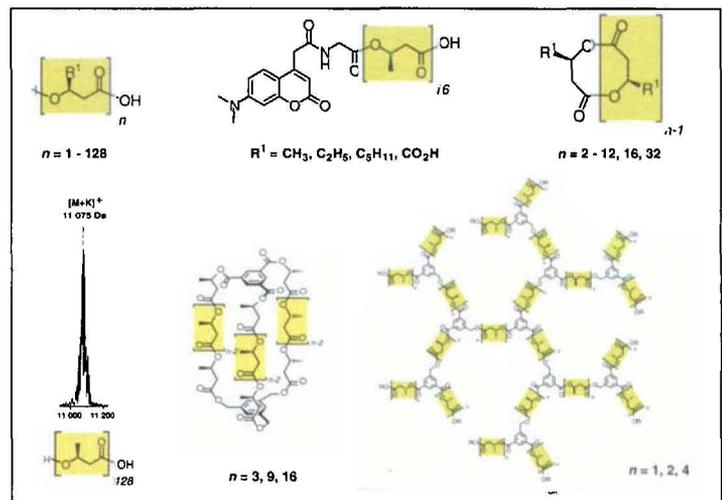


Bild 16

ANGEWANDTE CHEMIE

Herausgegeben von der Gesellschaft Deutscher Chemiker

1996/108
23/24

Bild 14

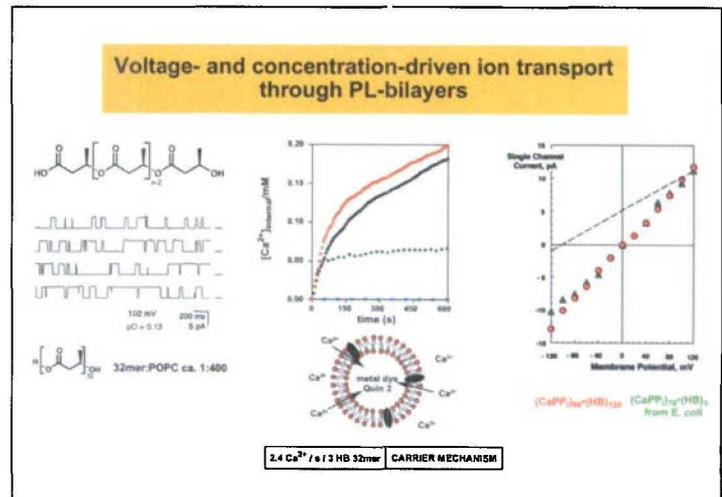


Bild 17

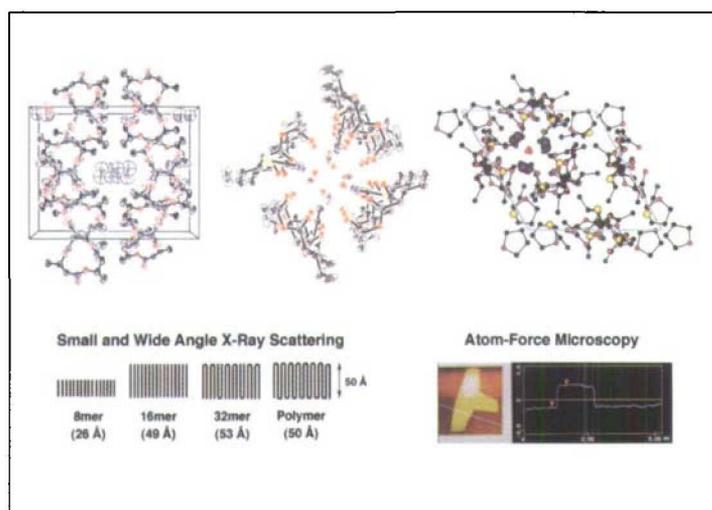


Bild 18

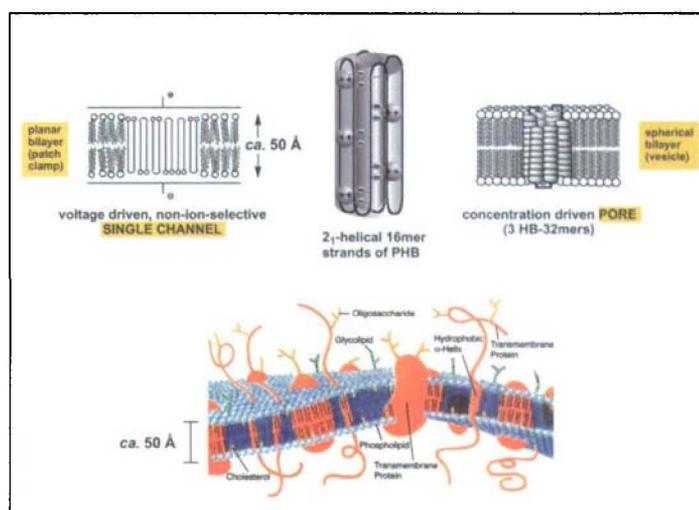


Bild 19

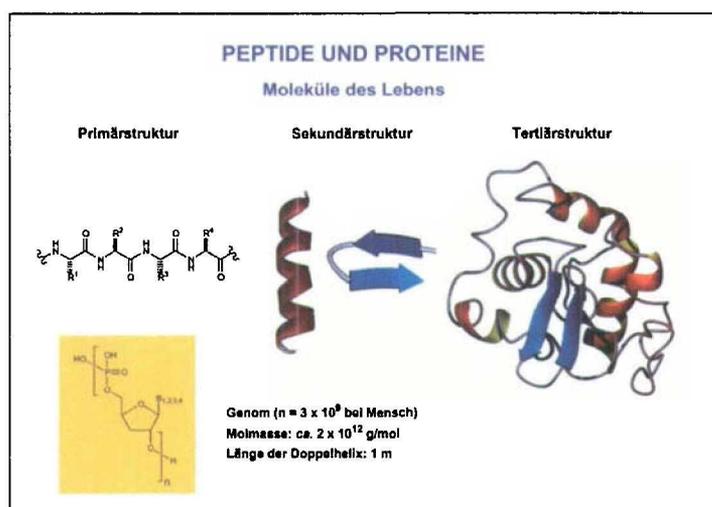


Bild 20

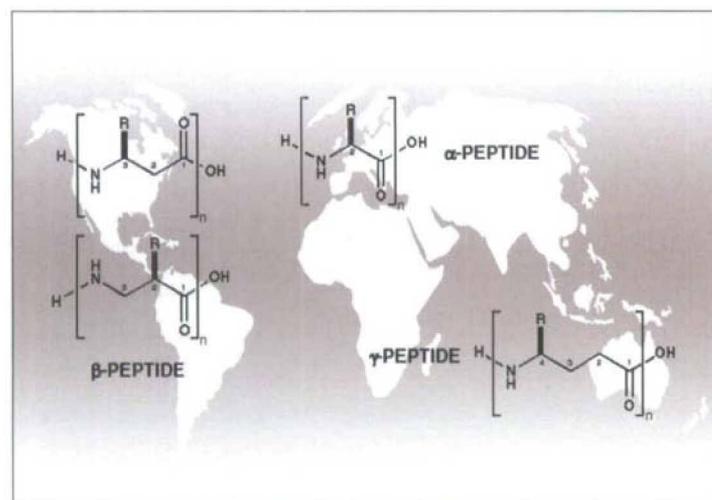


Bild 21

ten in Lösung zu Helices (Bild 22). Diese schraubenförmigen, sogenannten Sekundärstrukturen unterscheiden sich beim Übergang von α - zu β - zu γ -Peptiden in ihrem Drehsinn und der dreidimensionalen Gestalt grundlegend voneinander (Bild 23), und entgegen allen Erwartungen nimmt die Stabilität beim Homologisieren zu, und nicht ab! Helices, Faltblätter, Schleifen oder Stapel können gezielt erzeugt werden, nach ganz einfachen Regeln, was bei den natürlichen Peptiden nicht möglich ist (Bild 24).

Die β - und γ -Peptide sind gegen die Peptid-spaltenden Enzyme (Peptidasen) von Säugetieren und Mikroorganismen völlig stabil (Bild 25). Andererseits kann man Wechselwirkungen zwischen korrekt angeordneten Seitenketten (vgl. den 'Bart eines Schlüssels') mit natürlichen Proteinen (d.h. Rezeptoren die das zugehörige 'Schlüsselloch' enthalten) beobachten; hier ein Beispiel, wo ein einfaches offenkettiges β -Peptid aus vier Bausteinen ein natürliches Peptidhormon, welches aus 14 Aminosäuren besteht, bzw. einen Wirkstoff aus acht Aminosäuren, in der Bindung an einen Human-Rezeptor nachahmt (Bild 26). Sie können sich vorstellen, dass diese Ergebnisse reges Interesse von Pharmaforschern auf der ganzen Welt geweckt haben. Man versucht jetzt, β - und γ -peptidische Wirkstoffe zu entwickeln.

Ich hoffe, Sie haben sehen können, dass *Berthelots* Definition der Chemie (Bild 27) noch heute gilt: der Chemiker kann die Objekte seiner Forschung selbst kreieren. Dieses Kreieren, die Synthese steht nach wie vor im Zentrum der chemischen Wissenschaften, gleich welche Fragestellung man im Einzelnen zu beantworten trachtet.

Meine eigene Forschung war eine Fahrt ins Blaue: überraschende experi-

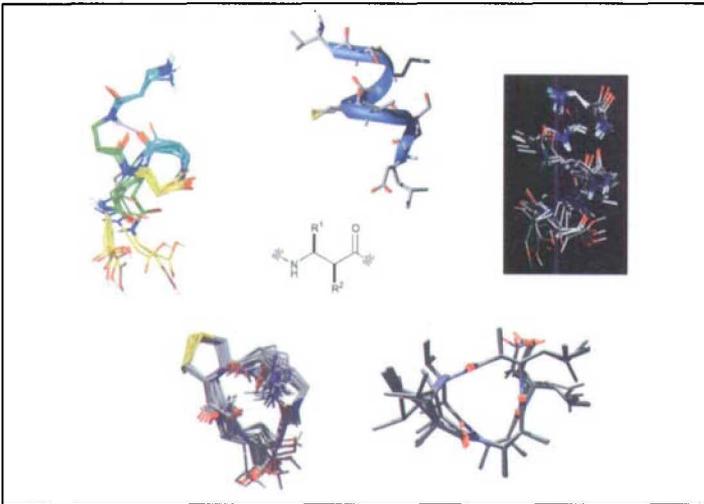


Bild 22

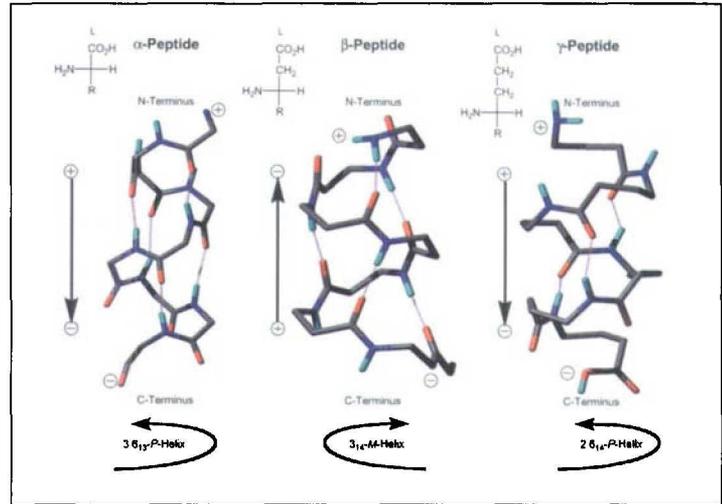


Bild 23

mentelle Ergebnisse führten zu zündenden Ideen, die im Labor getestet wurden, und das ergab wieder und wieder Überraschungen (Bild 28, links oben).

Das Erfolgsrezept ist ganz einfach: Wähle die besten Kandidaten für das Doktorat, stelle ihnen eine interessante Aufgabe, gewähre ihnen Freiheit bei der Durchführung der Arbeit, vertraue ihnen und begeistere sie – natürlich müssen sie auch essen, trinken und schlafen, das heisst, die Finanzen müssen stimmen (Bild 28, rechts unten)! Doktorierende, das sind junge Menschen, die sich nach Abschluss der vierjährigen Grundausbildung und vor dem Eintritt ins Berufsleben für drei, vier Jahre mit Leib und Seele wissenschaftlichen Fragestellungen hingeben, welche ihnen den Schlaf rauben können; sie machen dabei Erfahrungen, die fürs spätere Berufsleben – auch ausserhalb der Chemie – von unschätzbarem Wert sind! Kein Wunder, dass viele unserer Abgänger in der Industrie, an Hochschulen, aber auch im öffentlichen Dienst, ja sogar in Finanzinstituten und bei 'Consulting'-Firmen führende Positionen im In- und Ausland einnehmen.

Übrigens, es stimmt, dass die Zahl von Studienanfängern im Fach Chemie auch an der ETH in den letzten Jahrzehnten abgenommen hat, man muss aber darauf hinweisen, dass unsere Forschungslabors voll sind wie eh und je: wir erhalten beinahe täglich Bewerbungen um die Zulassung zum Doktorat von Kandidaten, die irgendwo auf der Welt einen unserem Diplom äquivalenten Abschluss erworben haben.

Die wirklich spannenden Ergebnisse kann man nicht planen (Bild 28, Mitte): Weder für Reaktionen bei Temperaturen bis $-140\text{ }^{\circ}\text{C}$, noch für die Cyclosporin-Enolate, noch für das PHB, noch für die β -Peptide hätte ich bei Anträgen um fi-

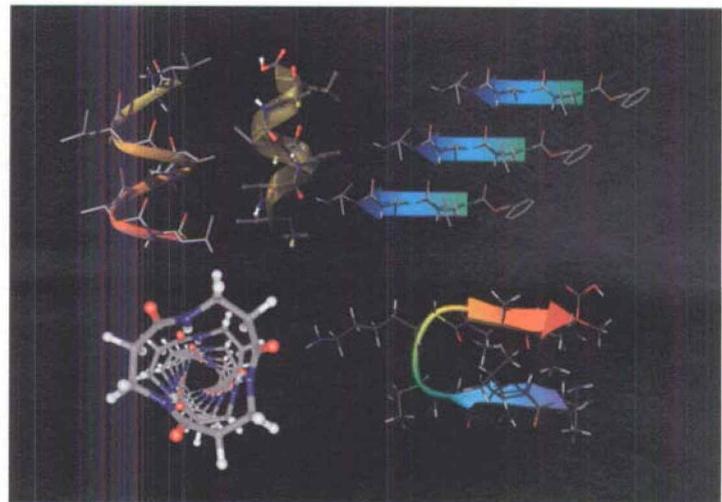


Bild 24

ENZYMATIC STABILITY OF β - and γ PEPTIDES

serine protease	endo-peptidase	
threonine protease	exo-peptidase	
metallo protease		
aspartyl protease		

ACTIVE SITE
PEPTIDE
ENZYME

Substitution pattern in Peptides

β^2	$\beta^{2,2,3}$	γ^2
β^3	$\beta^{2,3}$	γ^3
β^4, β^3	$\beta^2\text{-HPro}$	γ^4
$\beta^{2,2}$		$\gamma^{2,3,4}$

linear or cyclic peptides of 4 to 15 amino acids

Peptidases

- pepsin (pankreas)
- trypsin (pankreas)
- carboxypeptidase A (pankreas)
- elastase (pankreas)
- chymotrypsin (pankreas)
- leucine-aminopeptidase (kidney)

- 20S proteasome (human erythrocytes)
- proteinase K (*T. album*)
- proteinase S (*S. griseus*)
- penicillin amidase (*E. coli*)
- amidase (*P. aeruginosa*)
- β -lactamase (*E. cloacae*)

β - and γ Peptides are stable for up to 2 days

Bild 25

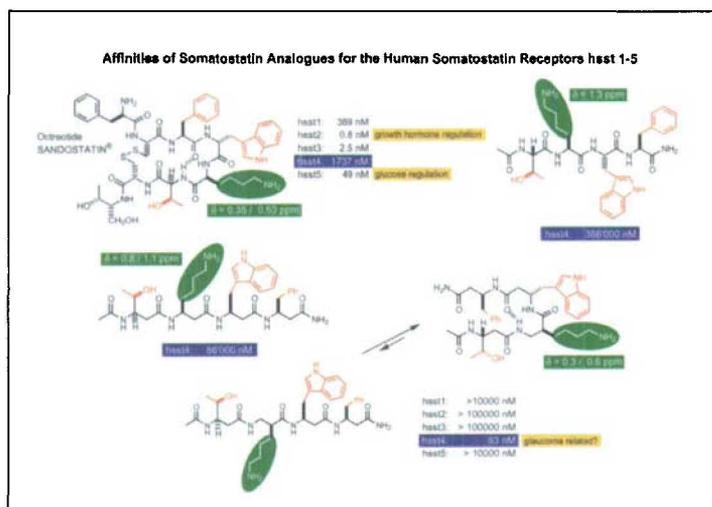


Bild 26

**La chimie crée son objet.
Cette faculté créatrice,
semblable à celle de l'art lui même,
la distingue essentiellement
des sciences naturelles et historiques.**

M. Berthelot (1860)

Bild 27

nanzielle Unterstützung positive Gutachter-Kommentare erhalten: zu riskant, unwahrscheinlich, aussichtslos hätte es geheissen.

Die ETH gewährt den Instituten und den Professoren nach wie vor eine solide Grundausrüstung von Stellen, Mitteln und Geräten, ohne Anträge und ohne Berichte. Damit können wir exploratorische Projekte bearbeiten, und darum beneiden uns Kollegen in aller Welt – amerikanische Kollegen klagen oft darüber, dass sie mehrere Monate im Jahr mit dem Schreiben von Anträgen um Forschungsfinanzierung verbringen müssen! Wenn die weltweit besten Forscher und Lehrer hierher berufen werden, ist keine Gefahr des Missbrauchs unseres Systems zu befürchten, von dem wir hoffen, dass es auch in Zukunft in einer autonomen ETH erhalten bleiben wird, wenn wir *eine Art Firma* werden.

Dem Ruf nach Praxis-Relevanz unserer Forschung müssen Grenzen gesetzt sein: natürlich plädiert niemand mehr für den Elfenbeinturm, und die heutigen Hochschullehrer vergessen nicht, mögliche praktische Anwendungen ihrer Entdeckungen zu sehen, aber das sollte zu Kontakten und Patenten mit spezialisierten Firmen führen. Der umgekehrte Weg, wonach Firmen die Themen von Doktorarbeiten mitdefinieren und dann die Doktoranden im Rahmen eines Geheimhaltungsvertrages bezahlen, kennen wir aus anderen Ländern: er zerstört das Klima der offenen Diskussion, von dem Universität und Hochschule als Bildungs-, Forschungs- und Kultur-Zentrum leben.

Ich hoffe auch, dass Sie spüren konnten, wie sehr ein experimenteller Naturwissenschaftler vom Zugang zum Experiment abhängt.



Bild 28

Als Folge der Rücktrittsregelung für ETH-Professoren – wir werden mit 65 in Rente geschickt – steht hier irgendwo eine Guillotine bereit, die mich in zweieinhalb Jahren vom Experiment abschneiden wird – keine Mittel, keine Stellen, keine Labors, so lautet das Gesetz für die Zeit danach! Einziger Ausweg scheint der Gang ins Ausland zu sein.

Der Herr Präsident lud kürzlich zu pensionierende Kollegen zu einem gemeinsamen Abendessen ein, wo uns 'Betreuungsangebote' für den Übergang gemacht wurden!

Ich versuche, möglichst nicht an das Ende meiner Fahrt ins Blaue zu denken, besonders nicht zur Zeit, wo unsere Forschung sehr aufregende Ergebnisse liefert, und schon gar nicht an einem Freudentag wie heute!

Vielen Dank fürs Zuhören, fürs Zuschauen und fürs Kommen.