Zdejší gymnázium během doby svého působení prošlo mnohými změnami, jak ve složení učitelského sboru, tak i v účelu, kterému budova střední školy sloužila. Největší zlomy nastaly během světových válek v první polovině 20. století. Během trvání světových konfliktů, které postihly nejen obyvatelstvo, ale i instituce sloužící občanům, byla škola využita jako vojenský lazaret, ubytovna říšských vojáků či shromaždiště židovského obyvatelstva.

Poklidně a bez výrazných změn započal školní rok 1913/14. Na začátku prvního pololetí nastoupilo do školních lavic 355 studentů a vedení školy pro ně přes prázdniny 1913 zřídilo novou učební pomůcku - botanickou zahradu. Život žactva probíhal jako doposud a nic nenasvědčovalo tomu, že by se situace měla měnit. Jenže sarajevské události z června 1914 výrazně ovlivnily politické události následujících čtyř let, dotkly se všech obyvatel a poznamenaly také třebíčské gymnázium. Již po vyhlášení války a následné mobilizace 31. července 1914 muselo pět profesorů zdejšího gymnázia odejít ke svým plukům. Většina z nich odešla do Jihlavy k 81. pluku a ještě v průběhu srpna odešli tito vojáci na ruská bojiště. Povinná účast ve válce se vztahovala i na osoby z řad studentstva. K vojenské službě byli povoláváni muži starší osmnácti let a už v průběhu prvního válečného školního roku nastoupilo do armády 37 žáků gymnázia, z toho osm studentů dobrovolně. Studentům maturitního ročníku bylo proto umožněno vykonat zkoušku dospělosti v neobvyklém termínu: v březnu 1915. Ostatní studenti ve věku 16 – 18 let museli absolvovat na základě výnosu ministerstva školství z června 1915 průpravný vojenský výcvik dospělejšího žactva. Výcvik na třebíčském gymnáziu vedl profesor a významný člen sokolské jednoty Jan Máchal. To už budova sloužila jiným účelům. Dne 18. srpna 1914 byl na žádost spolků Pomocný a ochranný sbor v Třebíči a Červený kříž zřízen v budově gymnázia vojenský lazaret. Po zřízení lazaretu ovšem chyběly škole prostory pro výuku žáků, a tak vedení školy využilo nabídku obecných a měšťanských škol, které gymnáziu poskytly celkem deset učeben.

V následujícím školním roce 1915/16 uctili členové profesorského sboru i studenti první oběť války z gymnázia. Stal se jí František Zelený, ve školním roce 1914/15 žák šesté třídy, narozený 19. listopadu 1895. Vojenskou službu nastoupil se staršími spolužáky 15. března 1915 a padl v říjnu roku 1915. V tomto školním roce nastoupilo vojenskou službu celkem 44 žáků. Další obětí velké války se stal Josef Knotek, který do služby nastoupil 15. října 1915 ze sedmé třídy. Během války se dostal do ruského zajetí a odtud do Francie jako legionář, kde později působil jako podporučík československých legií a kde 27. října 1918 padl. Během následujících let byli posíláni do bojů další žáci, na konci války se počet povolaných studentů vyšplhal na 134. Celkem 27 žáků se v průběhu školního roku 1918/1919 z války nebo z vojenské přípravy vrátilo. Žáci, kteří studium kvůli válce přerušili, mohli dokončit. Patřil k nim také známý básník a spisovatel Vítězslav Nezval. Některým studentům, kteří se vrátili, bylo umožněno zkoušku dospělosti vykonat v předtermínu, případně jim byla prominuta alespoň písemná část maturity nebo měli jiné úlevy. Po konci Velké války se obyvatelstvu ulevilo, mohli se opět vrátit k normálnímu životu a žít v míru. Většina občanů celého státu si myslela, že podobné hrůzné události se už nikdy nebudou opakovat, jenže 20. století přineslo ještě jednu, mnohem strašnější událost – druhou světovou válku.

Válka přišla nečekaně, i když se napětí před vznikem Protektorátu Čechy a Morava výrazně stupňovalo. Už od poloviny 30. let byli studenti školou nabádáni, aby nijak neprojevovali své politické myšlenky a ani se nezúčastňovali průvodů zorganizovanými politickými stranami. V březnu roku 1939 přestalo gymnázium fungovat pouze pro potřeby výuky. Dne 10. března 1939 se v prostorách tělocvičny a dvou dalších místností ubytovalo říšské vojsko německé říše. Z důvodu zabrání tělocvičny se chlapecký tělocvik nevyučoval. Ostatní výuka zůstala bez omezení, jelikož kvůli nedostatku prostorů ředitelství živnostenských škol propůjčilo bezplatně gymnáziu dvě učebny. V říjnu vedení školy žákům připomnělo, že je zakázáno zdržovat se venku po 18. hodině večer, kulturní akce jako představení, koncerty a přednášky byly povoleny se souhlasem třídního učitele. Studenti byli nabádáni, aby ze školy volili tu nejkratší cestu domů a aby se po škole nezdržovali venku. I přes napjatou situaci ve společnosti se během války studenti účastnili nejrůznějších podpůrných akcí. Například v prosinci 1939 místní výbor na pomoc uprchlíkům ze zabraných území zorganizoval sbírku knih a hraček, které studenti mohli s dovolením rodičů věnovat.

V následujícím školním roce 1939/40 byl už dopad války zřejmý. Kvůli bojům a přerušení pravidelné školní docházky tím, že byly prodlouženy pololetní prázdniny, docházelo k postupnému úpadku kázně žactva a také ke zhoršení jejich studijního prospěchu. V tomto školním roce z 633 žáků 68 propadlo, i když učitelé vzhledem k okolnostem probíhajícím ve světě známkovali mírněji a na válku brali ohled. Situaci ve školství nepodpořily ani manifestace 28. října a 17. listopadu 1939, které nakonec vedly k uzavření vysokých škol. Od roku 1939 byl státní svátek 28. října zrušen vládním nařízením z 18. září a stal se obyčejným pracovním dnem. Studenti museli v tento den přijít do školy a věnovat se studiu, za jakékoli projevy odporu by žáci gymnázia byli potrestáni. Trest hrozil i za zdržování se venku po osmnácté hodině. Ředitelství školy proto varovalo žáky, aby se na veřejných prostrastvích neshromažďovali a aby se vyhýbali jakékoli akci, která by mohla být chápána jako porušení veřejného klidu. Studentům bylo také přísně nařízeno vzdávat úctu říšským vlajkám, praporům, standartám německé branné povinnosti i standartám, na nichž byl vyobrazen hákový kříž. Poctu museli žáci vzdávat stáním v pozoru se sundanou pokrývkou hlavy. Kdo chtěl, mohl také zvednout pravou ruku. Válka studentům přinesla i další omezení. Ke konci školního roku byly prezidentem české zemské školní rady zakázány všechny školní výlety a ve dnech 21. a 24. června 1940 proběhlo první zkušební cvičení pro případ leteckého útoku. Šlo totiž o to, aby se studentům a zaměstnancům školy podařilo co nejrychleji a bez zbytečné paniky dostat do vhodných a dostačujících prostor pro úkryt.

Zhoršení hospodářské situace a rostoucí nedostatek materiálu pro potřeby války vedlo ke sběru nejrůznějších surovin. Například hned na počátku školního roku 1940/41 nařídila vláda protektorátu sběr kostí. Rodiče, jejichž děti studovali na školách, mohli kosti odevzdávat dvakrát týdně, vždy v pondělí a ve čtvrtek, prostřednictvím žáků školy. Během školního roku 1940/41 se sběr kostí rozrostl ještě o sběr kovů a papíru pro vojenské účely. Projevilo se i omezení demokratických přístupů ve výuce. Vše muselo odpovídat servilním postojům protektorátní vlády a oficiální propagandě Třetí říše. Učební materiály procházely cenzurou a žáci byli povinni do ústavu nosit pouze ty učebnice a pomocné knihy, které byly schváleny k používání. Změna ve školství se projevila také (v)nucenými oslavami, patřila k nim třeba oslava dne 14. března 1942, kdy se žáci gymnázia povinně zúčastnili oslavy 3. výročí vzniku Protektorátu Čechy a Morava a stejně povinně se zúčastnili 20. dubna nařízených oslav 53. narozenin Adolfa Hitlera.

Na jaře 1942 probíhaly na území protektorátu transporty židovského obyvatelstva. Třebíč byla ustanovena jako místo shromáždění židovského obyvatelstva z území spravovaného jihlavským Oberlandrathem. Ve dnech 18. a 22. května roku 1942 odjely transporty označené Av a Aw s obyvatelstvem například z Nového Města na Moravě, z Třeště, z Jihlavy, z Moravských Budějovic a dalších měst a obcí. Protože se Židé museli hlásit k transportům v budově gymnázia, byla výuka ve dnech 11. – 25. května 1942 přerušena. Oba dva transporty odjely z vlakového nádraží do Terezína, odkud většina židovského obyvatelstva odjela dalšími transporty do Osvětimi. K obětem nacismu patří i profesor gymnázia Oldřich Pokorný umučený ve vyhlazovacím táboře Osvětim v roce 1942.

Ještě jednou v době druhé světové války sloužila budova gymnázia pro jiné než školské účely. V roce 1944 byl v budově zřízen vojenský letecký lazaret a výuku ředitelství školy narychlo zabezpečilo v Dělnickém domě na Jejkově. Výuka byla maximálně omezena a od března roku 1945 neprobíhala vůbec, protože prostory v Dělnickém domě zabrali Němci prchající před postupující Rudou armádou. Třebíč byla ruskými vojsky osvobozena dne 9. května 1945. Po osvobození se budova gymnázia vrátila zpět k původnímu účelu.