

# Zum 100. Jahrestag der Konstitutionsermittlung der Glucose durch Emil Fischer: Anmerkungen zu einem Paradigmenwechsel

Dr. Michael Engel, Universitätsbibliothek der Freien Universität Berlin,  
Garystraße 39, D 1000 Berlin 33

Am 6. Juni 1891 erhielt die Deutsche Chemische Gesellschaft einen zur Veröffentlichung in ihren Berichten bestimmten Aufsatz Emil Fischers aus dem chemischen Laboratorium der Universität Würzburg "Ueber die Configuration des Traubenzuckers und seiner Isomeren". Zwei Tage später trug der Berliner Chemiker, ordentlicher Honorarprofessor an der Universität und Abteilungsleiter am Chemischen Institut, Ferdinand Tiemann, auf der turnusmäßigen Sitzung der Chemischen Gesellschaft daraus vor. Es ist nicht überliefert, welchen Eindruck diese Veröffentlichung bei den Zuhörern hinterließ, es ist jedoch anzunehmen, daß gespannte Aufmerksamkeit herrschte. Denn Emil Fischer war den Berlinern nicht nur von seinen Publikationen her bekannt, sondern auch persönlich durch einen fast ein Jahr vorher dort gehaltenen Vortrag. Er berichtet:

Im Anfang des Jahres 1890 konnte ich in den Berichten der chemischen Gesellschaft die Synthese der Mannose und Lävulose mitteilen. Die Folge davon war eine Einladung des Vorstandes, einen zusammenfassenden Vortrag über die Kohlenhydrate in Berlin zu halten. Dieser fand statt am 23. Juni 1890, und ich konnte, unterstützt von meinem Mitarbeiter Dr. J. Tafel, die wichtigsten Phasen der Untersuchung durch Experimente illustrieren. Es war das erste Mal, daß ich in der chemischen Gesellschaft sprach, und als Dank dafür erntete ich von Seiten des Vorsitzenden, Herrn A.W. von Hofmann, einige sehr freundliche Worte der Anerkennung. Hinterher fand dann, wie es Sitte war und auch geblieben ist, ein in einfachen Formen gehaltenes Abendessen zu Ehren des Vortragenden statt.

Als ich nach Würzburg zurückkehrte und meine Frau, die neugierig auf den Verlauf des Vortrags war, mich danach fragte, habe ich mir die kleine Neckerei erlaubt und ihr gesagt, die Leute hätten bei den Hauptstellen der Rede "Au" gerufen. Darauf gewaltige Entrüstung und Vorwürfe gegen die unhöflichen Preußen, wozu sie sich als Bayerin völlig berechtigt fühlte; denn auch mich selbst hat sie zuweilen im Zorn als Preußen titulierte. Ich habe sie allerdings hinterher über den Scherz aufgeklärt, aber die gute Laune war doch verdorben.  
(1)

Aber vielleicht hatte Fischer mit seiner scherzhaften Bemerkung über das "Au" nicht einmal völlig unrecht, denn in den an wissenschaftlichen Höhepunkten sicher nicht armen Sitzungsabenden der chemischen Gesellschaft muß dieser 23. Juni ein besonderes Ereignis gewesen sein, geriet doch noch 29 Jahre danach Carl Harries nahezu ins Schwärmen. Und das heißt etwas, ist er doch derjenige, der Fischers Schaffen und Persönlichkeit sehr kritisch betrachtete und jeder unangemessenen Verherrlichung unverdächtig ist. Er schreibt:

Ich habe noch deutlich den Eindruck, den dieser Vortrag und die jugendfrische scharfe Persönlichkeit auf uns jüngere Berliner machte, vor Augen. Und wohl selten sind am Schluß eines solchen Vortrags die Dankesworte des Vorsitzenden der Gesellschaft, damals A.W. von Hofmann, mit größerer Begeisterung aufgenommen worden. Ich habe niemals einen besseren Vortrag nach Form und Inhalt, voll Leidenschaft und doch voll edler Mäßigung gehört, der ganz große Forscher trat darin klar zutage. Emil Fischer wurde für uns das Maß für alle anderen Persönlichkeiten. (2)

Um 1883 hatte Fischer einen ersten, frühere Veröffentlichungen Butlerows (3) u.a. nachprüfenden Versuch gemacht, aus der Dibromverbindung des Acroleins einen Zucker zu synthetisieren. Er erhält einen Sirup, der zwar typische Zuckerreaktionen zeigte, aus dem sich jedoch kein reines Präparat isolieren ließ. Erst mit der Einführung des Phenylhydrazins in die Zuckerchemie und die Verwendung der damit entstehenden Osazone zum Nachweis und zur Isolierung von Zuckern - beides wiederum durch Fischer - wird der Weg geebnet, systematisch Synthese und Zusammensetzung der Kohlenhydrate zu erforschen. 1888 gelingt es endlich, die früheren Angaben experimentell nachzuprüfen, und Fischer kommt zu dem Ergebnis, daß Butlerow unstreitig die Ehre gehört, aus dem Para-Formaldehyd durch Kalkwasser den ersten der Zuckerklasse angehörigen Körper synthetisch bereitet zu haben (4).

Methodisch waren zwei Reaktionen entscheidend: die Osazonbildung und Kilianis Cyanhydrinsynthese. Heinrich Kiliani (5) (1855-1945) begann 1878 auf Anraten seines Lehrers Emil Erlenmeyer, sich mit dem Inulin zu befassen und gelangte dadurch auch zur Untersuchung der Kohlenhydrate. Nachdem er verschiedene Abbaureaktionen ausgearbeitet hatte, gelang ihm 1885 durch Anlagerung von Blausäure an Monosaccharide die Darstellung von Lactonen der um ein Kohlenstoffatom reicheren Oxy-carbonsäuren (6). Diese Reaktion erwies sich als äußerst fruchtbringend, sowohl für die Konstitutionsermittlung als auch zur Synthese vieler Zucker, und zwar in Verbindung mit der wenig später von Fischer gemachten Entdeckung, daß die Lactone der Aldosensäuren mit Natriumamalgam zu den betreffenden Aldosen reduziert werden können (7). Fischer bezeichnete die von Kiliani ersonnene Methode in seinem ersten zusammenfassenden Vortrag vor der Deutschen Chemischen Gesellschaft als den größten Fortschritt der damaligen Zeit in der Erforschung der Zuckergruppe (8). In seinem Nachruf auf Kiliani schreibt Walter Hückel über die weiteren Arbeiten:

Hier ging Kiliani an dem Tor vorbei, durch das wenig später Emil Fischer zur Stereochemie der Zucker gelangte. Kiliani drehte an ihm mit seinen Experimenten den Schlüssel zweimal herum und schloß es damit wieder zu, während er nur einmal hätte zu drehen brauchen, um es zu öffnen. (9)

Nach alter Gewohnheit verbringt Fischer in seiner Erlanger und Würzburger Zeit die Ferien regelmäßig auf Reisen, und Ostern geht es meistens nach dem Süden, sehr häufig in Begleitung von Chemikerkollegen. Fischer schreibt:

Selbstverständlich fehlte es auch bei dem Zusammenleben an der Riviera, besonders auf den Spaziergängen, nicht an wissenschaftlichen Gesprächen, und es gab kaum ein wichtiges Problem der Chemie, das wir nicht behandelt hätten.

In besonderer Erinnerung ist mir eine stereochemische Frage geblieben. Im vorausgegangenen Winter 1890/91 hatte ich mich mit der Aufgabe beschäftigt, die Konfiguration der Zucker aufzuklären, ohne ganz zum Ziele zu gelangen. Da kam mir in Bordighera der Gedanke, die Entscheidung über die Konfiguration der Pentosen durch ihre Beziehung zu den Trioxyglutarsäuren zu treffen. Leider konnte ich wegen Mangel eines Modells nicht feststellen, wieviel solcher Säuren nach der Theorie möglich seien, und ich legte deshalb die Frage Baeyer vor. Er griff solche Dinge mit großer Wärme auf, und konstruierte gleich aus Zahnstochern und Brotkügelchen Kohlenstoffatommodelle. Aber nach langem Probieren gab auch er die Sache auf, angeblich, weil es ihm zu schwer wurde. Es ist mir erst später in Würzburg durch lange Betrachtung von guten Modellen gelungen, die endgültige Lösung zu finden. (10)

Um welche "guten Modelle" es sich im Einzelnen gehandelt hat, ist bekannt, es sind die "Friedländerschen Gummimodelle", also Tetraedermodele auf der Basis der Vorschläge von van't Hoff und Le Bel, auf die Victor Meyer kurz vorher hingewiesen hatte (11), Modelle, die von der Firma Schneck, Königsberger & Mandl in Breitensee bei Wien zum recht erheblichen Preis von 30 Pfennig pro C-Atom bezogen werden konnten. Und so beginnt auch die erste der beiden Konfigurations-Arbeiten Fischers: "Alle bisherigen Beobachtungen in der Zuckergruppe stehen mit der Theorie des asymmetrischen Kohlenstoffatoms in so vollkommener Übereinstimmung, daß man schon jetzt den Versuch wagen darf, dieselbe als Grundlage für die Klassifikation dieser Substanzen zu benutzen". (12) Wir wissen inzwischen, daß Fischer mit der Wahl seiner Auf- und Abbaureaktionen und derjenigen für die Umwandlungen verschiedener Zucker ineinander insofern auch großes Glück hatte, als dabei Konfigurationsänderungen nicht stattfanden, also Reaktionen vom Typ der Waldenschen Umkehrung etc. ausblieben. Dies hebt Ladenburg 1907 auch besonders hervor, doch weswegen dieser hier genannt zu werden hat, ist die Bezeichnung der Zuckersynthesen als "experimentum crucis" (13). Zwei Aspekte sind dabei noch zu berücksichtigen: erstens waren die Ansichten über den räumlichen Aufbau der chemischen Verbindungen keineswegs allgemein akzeptiert, und zweitens hatte die Stereochemie um 1890 noch kein einheitliches theoretisches Fundament, wenn auch die Auffassungen van't Hoff's diejenigen waren, deren experimentelle Prüfung die besten Erfolgsaussichten bot. Berücksichtigt werden muß auch, daß die der van't Hoff-Le Bel'schen Theorie zugrundeliegenden atomistischen Vorstellungen noch stark bezweifelt wurden. Stereochemie und Atomtheorie waren um 1890 und auch danach also durchaus noch hypothetische Spekulationen. Sie wurden von vielen Chemikern mit großem Mißtrauen betrachtet, und es ist wohl bemerkenswert, daß Fischer in voller Selbstverständlichkeit 1902 in seinem Nobelvortrag äußerte: "Alle theoretischen Betrachtungen der Chemie basieren heutzutage auf der Annahme von Atomen, die sich zu kleineren oder größeren Komplexen, den sogenannten Molekülen, zusammenlagern". (14)

In der ersten Arbeit über die Konfiguration der Aldohexosen verwendet Fischer die Symbole van't Hoff's, der die H-C-OH bzw. HO-C-H Gruppen einfach mit + und - bezeichnet, dann schematisch die Zahl der Isomeren bestimmte und identische bzw. symmetrische Formen ausschied (15) (Abb. 1).

				11	12	13	14	15	16
				+	+	+	+	+	-
				+	+	+	-	-	+
				+	-	-	+	-	-
+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
+	-	+	-	-	+	-	-	-	-
+	-	+	-	+	-	-	+	-	-
+	+	-	-	+	+	+	-	-	+
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Abb. 1 (Ber. Dt. Chem. Ges., 24 (1891) S. 1836)

Die Anwendung dieses Formalismus kann jedoch zu Mißverständnissen führen, und in einer zweiten Arbeit, die am 8. August 1891 der Chemischen Gesellschaft zugeht, werden zur Festlegung der relativen Konfiguration der Zucker - denn nur um eine solche handelte es sich - die seitdem nach Fischer benannten Projektionsformeln eingeführt (16). (Abb. 2)

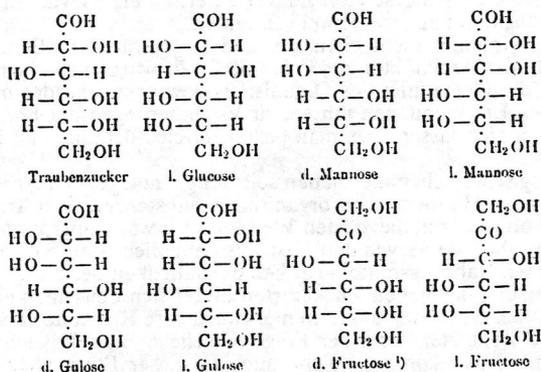


Abb. 2 (Ber. Dt. Chem. Ges., 24 (1891) S. 2685)

Fischer geht dabei von einer offenkettigen Aldehyd- bzw. Ketonform der Zucker aus, den Einwand Victor Meyers, die negative, auf eine andere, ringförmige, Struktur hinweisende Reaktion mit dem Schiff'schen Reagens bewußt nicht berücksichtigend. 1902 schließlich - so bemerkt er in seinem Nobelvortrag - können alle sich von der Mannit- bzw. Dulcitreihe ableitenden Zucker bis auf zwei noch unbekannte (Allose, Altrose) in das Schema der Projektionsformeln eingereiht werden.

Der mit der Konfigurationsbestimmung einhergehende Fortschritt in der Zuckerchemie war gewaltig, aber dennoch blieben zahlreiche ungeklärte Fragen allein

schon bei den Monosacchariden offen, um deren Lösung neben Fischers Arbeitsgruppe sich bald auch zahlreiche andere Forscherteams bemühten. Ich glaube mit der Behauptung nicht fehlzugehen, daß die Zuckerchemie seit Aufstellung der Projektionsformeln nicht nur das Stadium des Probierens überwunden hatte, sondern darüberhinaus erst seit dieser Zeit zu einem Thema der internationalen Chemikerschaft geworden ist, was deutlich durch die zahlreichen in rascher Folge erschienenen und die Kohlenhydrate behandelnden Monographien bestätigt wird.

Fischer beschränkt sich bei der Untersuchung der Zucker, wie auch bei fast allen übrigen Arbeiten nach 1885, keineswegs auf den nur synthetischen oder stereochemischen Aspekt, der allein ihm schon einen erstrangigen Platz unter den Chemikern gesichert hätte. Für ihn ist die organisch-chemische Synthese das geeignete Mittel, grundsätzliche Probleme der biologischen Chemie in Angriff zu nehmen. Eine Reihe von Äußerungen im Zusammenhang mit den Synthesen in der Zuckerreihe aus den Jahren 1890-1894 haben eindeutig paradigmatischen Charakter, so daß ihnen weitaus größere Bedeutung in der Entwicklung der Biochemie zukommt als bisher beschrieben ist. In dem schon erwähnten in Berlin gehaltenen grundlegenden Vortrag von 1890 heißt es:

Wenn es nun möglich wäre, die assimilierende Pflanze oder diese Pilze durch einen anders zusammengesetzten Zucker zu ernähren, so würden sie vielleicht gezwungen, sogar ein anderes Eiweiß zu bilden.

Und dürfen wir dann nicht erwarten, daß das veränderte Baumaterial eine Veränderung der Architektur zur Folge hat? Wir würden so einen chemischen Einfluß auf die Gestaltung des Organismus gewinnen und das müßte zu den sonderbarsten Erscheinungen führen, zu Veränderungen der Form, welche alles weit hinter sich lassen, was man bisher durch Züchtung und Kreuzung erreicht hat.

Die physiologischen Chemiker haben seit der grundlegenden Arbeit von Wöhler und Frerichs Hunderte von organischen Substanzen dem Tierkörper einverleibt, um oft in der mühevollsten Weise die Verwandlungsprodukte im Harn aufzusuchen; aber sie verwandten fast ausschließlich Materialien, welche mit den natürlichen Nahrungsmitteln gar keine Ähnlichkeit besitzen.

In der Benutzung der neuen Zuckerarten bietet sich denselben ein weites Arbeitsfeld, dessen Bebauung ungleich merkwürdigere Resultate verspricht.

Die Biologie steht hier vor einer Frage, welche meines Wissens bisher nicht aufgeworfen werden konnte, welche auch in dieser Form nicht aufgeworfen werden konnte, bevor die Chemie das Material für den Versuch geliefert hatte.

... Ja, es will mir scheinen, daß die organische Synthese ... vor keinem Produkte des lebenden Organismus zurückzusehen braucht. (17)

Die Stereochemie der Zucker wird nun Grundlage weiterer revolutionärer Gedanken:

Ungleich interessanter aber erscheint mir eine andere Frage. Die chemische Synthese führt, wie Sie zuvor gesehen, vom Formaldehyd zunächst zu der optisch inaktiven Acrose. Im Gegensatz dazu hat man bisher in der Pflanze nur die aktiven Zucker der d-Mannitreihe gefunden.

Sind sie die einzigen Produkte der Assimilation? Ist die Bereitung optisch aktiver Substanzen ein Vorrecht des lebenden Organismus; wirkt hier eine besondere Ursache, eine Art von Lebenskraft? Ich glaube es nicht und neige viel-

mehr zu der Ansicht, daß nur die Unvollständigkeit unserer Kenntnisse den Schein des Wunderbaren in diesen Vorgang hinein trägt. (18)

Im Jahre 1894, Fischer ist seit zwei Jahren Nachfolger August Wilhelm von Hofmanns auf dem Ordinariat für Chemie an der Berliner Universität, erscheint der zweite zusammenfassende Beitrag über die Synthesen in der Zuckerreihe, in dem resümiert wird:

Durch diese Beobachtungen ist meines Wissens zuerst der strenge experimentelle Beweis geliefert worden, daß bei asymmetrischen Systemen auch die weitere Synthese im asymmetrischen Sinne vor sich geht. Obschon dieser Satz mit der Theorie keineswegs im Widerspruch steht, so ist er doch auch keine notwendige Konsequenz derselben. (19) 1898 bekräftigt er: Denn die Beobachtungen in der Zuckergruppe haben ergeben, daß auch die künstliche Synthese in asymmetrischen Sinne verläuft, wenn optisch aktive Materialien daran beteiligt sind. ... Durch diese Beobachtung, welche ich früher ausführlich dargelegt habe, ist der scheinbar prinzipielle Gegensatz zwischen der künstlichen und natürlichen Synthese der asymmetrischen Kohlenstoffverbindungen glücklich beseitigt. (20) An anderer Stelle äußert er sich im gleichen Sinn: Es ist also nicht nötig, die Bildung der optisch aktiven Substanzen im Pflanzenleibe auf asymmetrische Kräfte zurückzuführen, welche außerhalb des Organismus liegen, wie Pasteur vermutete. Die Ursache liegt vielmehr in dem chemischen Molekül ..., welches den Zucker bereitet und mit dieser Vorstellung ist der Unterschied zwischen der natürlichen und der künstlichen Synthese gänzlich beseitigt. (21)

Mit dem Ordinariat an der Universität ist auch die Ausbildung in Chemie für die Absolventen der preußischen militärärztlichen Bildungsanstalten verbunden. Als Angehöriger des Lehrkörpers dieser Anstalten, kommt auch Fischer an die Reihe, zu einem der offiziellen Hochschultage, zu denen Stiftungstage, Rektoratsübergaben, des Kaisers Geburtstag u.a. Anlaß gaben, sprechen zu sollen. Sein 1894 gehaltenen Festvortrag "Die Chemie der Kohlenhydrate und ihre Bedeutung für die Physiologie" enthält wiederum wichtige Aussagen paradigmatischen Charakters:

So dürftig diese Erfolge [bei der Synthese der Polysaccharide, d. Verf.] auch gegenüber der großen Zahl von natürlichen Polysacchariden sein mögen, so genügen sie doch, um prinzipiell die Möglichkeit der Synthese zu beweisen. Gewiß bleibt bis zur künstlichen Bereitung der Stärke oder Cellulose noch ein weiter Weg zurückzulegen, und wer denselben einschlagen will, der wird gut tun, sich nach einer neuen und rascheren Reisegelegenheit umzuschauen. Aber daß das Ziel nicht auf unzugänglicher Höhe liegt, darüber darf man schon jetzt beruhigt sein. ...

Keine physiologische Veränderung des Zuckers ist so genau untersucht worden, wie seine Aufspaltung in Kohlensäure und Alkohol bei der Gärung durch Hefe. Der seit den ältesten Zeiten für die Bereitung der alkoholischen Getränke benutzte Vorgang ist noch in unserem Jahrhundert auf sehr verschiedene Weise erklärt worden und der Streit darüber hat eine prinzipielle Bedeutung gehabt, da die alkoholische Gärung mit Recht als der Prototyp aller Gährprozesse galt. Dank den ausgezeichneten Untersuchungen Pasteur's wissen wir seit 30 Jahren, dass die von Schwann u.A. verfochtene vitalistische Auffassung richtig war, dass die Gärung ein Lebensact des Fermentes ist. (22)

Durch die erstaunlichen Fortschritte der Bacteriologie ist man ferner mit einer grossen Anzahl von morphologisch verschiedenen Hefen bekannt geworden, welche zwar alle aus Traubenzucker Alkohol bereiten, aber durch die Erzeugung von Nebenproducten den gegohrenen Getränken einen verschiedenartigen Geschmack geben. So wichtig und nutzbringend diese neueren Arbeiten für das Gährgewerbe und die Mycologie sind, so vermisst man doch darin den chemischen Gesichtspunkt. ... (23)

Wer so die Assimilation endgültig aufklären will, der wird auch die speziellere Frage behandeln müssen, warum die Pflanze nur optisch aktiven Zucker bereitet, während die chemische Synthese die inaktiven Produkte liefert. Dieser Gegensatz erschien Pasteur, welcher die Lehre der molekularen Asymmetrie geschaffen hat, so fundamental, daß er die Bereitung aktiver Substanzen geradezu für ein Vorrecht des Organismus hielt. Durch den Fortschritt der Wissenschaft ist der einst so hoch angesehenen Lebenskraft auch dieser letzte chemische Schlupfwinkel genommen worden; denn wir sind jetzt imstande, solche aktiven Substanzen ohne jegliche Beihilfe eines Lebewesens künstlich darzustellen. Aber trotz alledem bleibt doch in diesem Punkte noch ein wesentlicher Unterschied zwischen der natürlichen und der künstlichen Synthese bestehen. Der Laboratoriumsversuch erzeugt nach wie vor zunächst ein inaktives Produkt, welches erst nachträglich durch besondere Operationen in die aktiven Komponenten gespalten werden muß, während der Assimilationsprozeß von vornherein nur die aktiven Zucker der gleichen geometrischen Reihe liefert.

Die Stereochemie der Kohlenhydrate liefert indessen auch für diese Tatsache eine Erklärung, welche ihr den Schein des Wunderbaren vollends nimmt. Wenn bei einem aktiven Zucker ein neues Kohlenstoffatom mit Hilfe der Blausäure angefügt wird, so geht, wie der Versuch gezeigt hat, der künstliche Aufbau ebenfalls im asymmetrischen Sinne vorstatten. ... Die so geschaffene Asymmetrie kann dann auf alle Stoffe übergehen, welche aus dem Zucker durch weitere Verwandlungen entstehen. (24)

Eine der auffälligsten und bekanntesten Eigenschaften der Zucker ist ihre Vergärbarkeit. Die Gärung verläuft, wie die Beobachtungen ergeben hatten, schon bei den natürlichen Zuckern teils leicht teils schwer. Bei den synthetischen Zuckern erweisen sich solche mit drei, sechs oder neun Kohlenstoffatomen als gärfähig, die übrigen nicht. Eine plausible wissenschaftliche Erklärung dafür lag nicht vor. Es ist wiederum Fischer, der erneut innerhalb weniger Jahre stereochemische Schlußfolgerungen zieht und in einem gewaltigen Gedankenschritt die so geheimnisvollen, chemisch völlig unaufgeklärten und in ihrer Wirkungsweise unverständlichen Enzyme dem chemischen Verständnis näher bringt, sie vom Standpunkt des synthetischen Chemikers als im Prinzip definierte chemische Verbindungen nunmehr vom Unerklärlichen ansatzweise ins Erklärbare rückt. Hier zeigt sich schon, welche unüberbrückbare Kluft zwischen der klassischen physiologischen Chemie - deren Verdienste hier keineswegs geschmälert werden - und der neuen, sich herausbildenden Biochemie besteht. Aber Fischer geht noch weiter:

Invertin und Emulsin haben bekanntlich manche Ähnlichkeit mit den Proteinstoffen und besitzen wie jene unzweifelhaft ein asymmetrisch gebautes Molekül. Ihre beschränkte Wirkung auf die Glucoside ließe sich also auch durch die Annahme erklären, daß nur bei ähnlichem geometrischen Bau diejenige Annäherung der Moleküle stattfinden kann, welche zur Auslösung des chemischen Vorgangs erforderlich ist. Um ein Bild zu gebrauchen, will ich sagen, daß

Enzym und Glucosid wie Schloß und Schlüssel zueinander passen müssen, um eine chemische Wirkung aufeinander ausüben zu können. ...

Die Erfahrung, daß die Wirksamkeit der Enzyme in so hohem Grade durch die molekulare Geometrie beschränkt ist, dürfte auch der physiologischen Forschung einigen Nutzen bringen. Noch wichtiger für dieselbe aber scheint mir der Nachweis zu sein, daß der früher vielfach angenommene Unterschied zwischen der chemischen Tätigkeit der lebenden Zelle und der Wirkung der chemischen Agentien in bezug auf molekulare Asymmetrie tatsächlich nicht besteht. Dadurch wird insbesondere die von Berzelius, Liebig u.a. so häufig betonte Analogie der 'lebenden und leblosen Fermente' in einem nicht unwesentlichen Punkte wieder hergestellt. (25)

Die Schloß-Schlüssel-Vorstellung wird 1894 nochmals angewendet, was darauf hindeutet, welche Bedeutung ihr Fischer letztlich einräumt:

Ganz anders liegt die Sache bei der Wirkung der Enzyme und der Gärungsfermente, wo ein tief eingreifender chemischer Prozeß je nach Konfiguration des Gärmaterials leicht oder gar nicht stattfindet. Hier übt offenbar der geometrische Bau auf das Spiel der chemischen Affinitäten einen so großen Einfluß, daß mir der Vergleich der beiden in Wirkung tretenden Moleküle mit Schlüssel und Schloß erlaubt zu sein schien. Will man die Tatsache, daß einige Hefen eine größere Zahl von Hexosen als andere vergären können, gerecht werden, so ließe sich das Bild noch durch die Unterscheidung von Haupt- und Nebenschlüssel vervollständigen. (26) An anderer Stelle heißt es im gleichen Jahr: Wir stehen hier vor der ganz neuen und ich darf wohl sagen überraschenden Tatsache, dass die gewöhnlichste Funktion eines Lebewesens mehr von der molekularen Geometrie, als von der Zusammensetzung des Nährmaterials abhängt. Die Erklärung derselben ist eine biologische Aufgabe von principieller Bedeutung; denn was für die alkoholische Gärung zutrifft, das wird sich m.m. ohne Zweifel bei andren Gärprozessen, oder noch allgemeiner gesprochen beim Stoffwechsel des lebenden Organismus wiederholen, und dem Chemiker darf man es nicht verdenken, wenn er versucht, die Frage von seinem Standpunkte aus zu beantworten. (27)

Auch in seinem Nobel-Vortrag weist Fischer erneut auf das Schloß-Schlüssel-Modell hin und sieht "die Zeit voraus, wo die physiologische Chemie nicht allein die natürlichen Enzyme in ausgedehntem Maße als Agentien verwendet, wo sie sich auch künstliche Fermente für ihre Zwecke bereitet." (28)

Die Konfigurationsbestimmung der Glukose durch Fischer erweist sich als tragend, und sie ist, wie wir heute wissen, hinsichtlich der absoluten Konfiguration auch richtig; die Probleme der Struktur der Zucker sind damit aber längst nicht geklärt. Der Schwachpunkt in Fischers Strukturauffassung liegt darin, daß die schon seit Tollens mit berechtigten Argumenten in die Diskussion gebrachte Ringstruktur der Monosaccharide, wenn auch mit guten Gründen, außer Acht gelassen wird. Trotz dieser Einschränkung, die sich ausschließlich auf rein Chemisches bezieht, müssen die Arbeiten Fischers aus den Jahren um 1890 heute als ausschlaggebend, weil paradigmengestaltend gewertet werden. Hervorzuheben ist dabei, daß Fischer sehr wohl in Betracht gezogen hat, daß die verschiedenen vorgeschlagenen Ringstrukturen nichts an dem von ihm eingeführten Konfigurationschema änderten. Auch die später gefundene Mutarotation der Glucose ließ sich

zwanglos erklären, wie auch die vielfältigen Untersuchungen der Glucoside keine Änderungen erforderlich machten.

Der mit den Arbeiten und Äußerungen Fischers aus den Jahren 1890-1894 verbundene Paradigmenwechsel in der organischen und in der biologischen Chemie läßt sich wie folgt beschreiben: die konsequente Anwendung der van't Hoff-Le Belschen Theorie, also das Tetraedermodell, auf die gesamte Zuckerchemie bedeutet die Annahme, daß jedem Stoff eine individuelle und charakteristische räumliche Struktur zukommt, die neben der chemischen Zusammensetzung auch das chemische Verhalten entscheidend mitbestimmt. Das bedeutet zugleich auch die strikteste Anwendung des Molekülbegriffs und des atomistischen Molekülbaus. Fischers Definition der asymmetrischen Synthese bedeutet eine weitgehende Relativierung des Begriffs der "Lebenskraft", was auch in der von ihm vertretenen Ansicht, daß die Stoffe des Organismus prinzipiell synthetisierbar seien, zum Ausdruck kommt und in welchem Sinne er auch Wöhlers Harnstoffsynthese interpretiert. Biologische und chemische Synthese unterscheiden sich also nur in den Reaktionswegen, aber nicht im Prinzipiellen. Die Verbindung stereochemischer Vorstellung mit enzymatischen Prozessen weist den Enzymen zumindest in gewissen Bereichen den Charakter wohldefinierter chemischer Verbindungen zu. Die Synthese künstlicher Zucker (z.B. der Nonosen) geschieht nicht zum Selbstzweck, die Untersuchung ihrer physiologischen Wirkung wird als Beispiel anwendbarer und auf ihre Nützlichkeit zu untersuchender Eingriffe der synthetischen Chemie in den Stoffwechsel gewertet.

In seiner 1894 in den militärärztlichen Bildungsanstalten gehaltenen Rede streift Fischer noch einen anderen, sehr wichtigen Aspekt der zellchemischen Vorgänge:

Noch lückenhafter sind unsere Kenntnisse von der Verbrennung der Kohlenhydrate im Tierleibe. Seitdem Lavoisier Kohlenäure und Wasser als Endprodukte derselben erkannt hat, ist hier kein wesentlicher Fortschritt mehr geschehen. Da aber zweifellos jene Oxydation in den Geweben stufenweise erfolgt und wahrscheinlich von einfachen Spaltungsprozessen begleitet ist, so würde die Auffindung der Zwischenglieder nicht allein für das Verständnis des normalen Stoffwechsels, sondern auch für das Studium seiner Störungen von großem Werte sein. (29)

Es dauerte lange, bis der hier geäußerte Gedanke aufgegriffen wurde und zu überzeugenden Ergebnissen führte. Dies gelang dem der Schule Emil Fischers nahestehenden Carl Neuberg, der um 1913 das erste experimentell gestützte mehrstufige Reaktionsschema der alkoholischen Gärung vorstellte.

Die Resonanz von Fischers während der Jahre 1890-1894 geleisteten experimentellen Beiträge zur Zuckerchemie ist durch die weltweite Intensivierung dieses Arbeitsgebietes erwiesen. Die Wirkung der theoretischen bzw. paradigmatischen Bemerkungen Fischers in diesen Arbeiten auf den näheren Umkreis läßt sich nur mittelbar feststellen. Hinweise darauf geben die in vielen zeitgenössischen Dissertationen abgedruckten Thesen, die als Promotionsleistung öffentlich verteidigt werden mußten. Aus den Berliner philosophischen Dissertationen - die Chemie gehörte zur philosophischen Fakultät - lassen sich einige Beispiele berichten. So disputierten 1894 die Fischer-Schüler Frederick Rose und Hermann Müller über die These, daß dem Traubenzucker nur die Aldehydstruktur zukomme und nicht

die von Tollens vorgeschlagene Formel. 1895 behaupten Hans Imgart (Schüler Martin Freundts) "Bei den Zuckern lässt sich zwischen den alten Aldehyd- und Kettonformeln und den von Tollens vorgeschlagenen jetzt noch nicht endgültig entscheiden" und Johann Kraus (Schüler S. Gabriels) "Die Lactonformel des Traubenzuckers ist nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen" sowie ein Jahr später August Hermann Robinson (Schüler E. Fischers) "Neben der Aldehydformel kann man den Zuckerarten auch die Formel von Tollens beilegen". Auf die Grundsatzfragen wird seltener eingegangen, doch meint Guido Banse (Schüler Siegmund Gabriels) 1894, daß die Gärungserscheinungen nicht als rein chemische Prozesse aufgefaßt werden dürften. Ganz auf der Linie Fischers liegt Walter Alexander (Schüler Emil Fischers), der 1894 die These verteidigt: "Die organische Chemie hat in erster Linie der Physiologie zu dienen". 1896 schließlich disputiert Sigbert Auerbach, ein Schüler Max Delbrücks in der Versuchs- und Lehrbrauerei des Instituts für Gärungsgewerbe, "Die Enzymwirkungen der Hefen ergeben wichtige Aufschlüsse über die Konfiguration des Moleküls der verschiedenen Zucker" (30). Im großen und ganzen ist die Reaktion nicht größer als die auf andere in dieser Zeit aktuelle Themen.

1. Emil Fischer, *Aus meinem Leben*. Hrsg. von Max Bergmann. Berlin 1922, S. 138.
2. Carl Harries, "Emil Fischer," *Die Umschau* <Frankfurt am Main>, 23 (1919) S. 609-613, hier S. 610f.
3. A. Butlerow, "Bildung einer zuckerartigen Substanz durch Synthese," *Annalen der Chemie und Pharmacie*, 120 (1861) S. 295-298, s.a. Emil Fischer, "Synthesen in der Zuckergruppe," *Ber. Dt. Chem. Ges.*, 23 (1890) S. 2114-2141, hier S. 2125f.
4. Emil Fischer, "Verbindungen des Phenylhydrazins mit den Zuckerarten III.," *Ber. Dt. Chem. Ges.*, 21 (1888) S. 988-991, hier S. 991.
5. Walter Hüchel, "Heinrich Kiliani," *Chem. Ber.*, 82 (1949) S. I-IX.
6. Heinrich Kiliani, "Ueber das Cyanhydrin der Lävulose," *Ber. Dt. Chem. Ges.*, 18 (1885) S. 3066-3072.
7. Emil Fischer, "Reduction von Säuren der Zuckergruppe," *Ber. Dt. Chem. Ges.*, 22 (1889) S. 2204f.
8. Emil Fischer, "Synthesen in der Zuckergruppe," *Ber. Dt. Chem. Ges.*, 23 (1890) S. 2114-2141, hier S. 2116.
9. Hüchel, *Kiliani*, IIIf.
10. Fischer, *Aus meinem Leben*, 134.
11. Viktor Meyer, "Ergebnisse und Ziele der stereochemischen Forschung," *Ber. Dt. Chem. Ges.*, 23 (1890) S. 567-619, hier S. 572.
12. Emil Fischer, "Über die Configuration des Traubenzuckers und seiner Isomeren," *Ber. Dt. Chem. Ges.*, 24 (1891) S. 1836-1845.
13. Albert Ladenburg, *Vorträge über die Entwicklungsgeschichte der Chemie von Lavoisier bis zur Gegenwart*. 4., verm. u. verb. Aufl. Braunschweig 1907, S. 365.
14. Emil Fischer, "Synthesen in der Purin- und Zuckergruppe. Nobel-Vortrag, gehalten am 12. Dezember 1902 vor der Schwedischen Akademie der Wissenschaften zu Stockholm," in: Emil Fischer, *Untersuchungen aus verschiedenen Gebieten. Vorträge und Abhandlungen allgemeinen Inhalts*. Hrsg. von Max Bergmann. Berlin 1924, S. 732-747, hier S. 734.

15. Jacobus Henricus van't Hoff, *Die Lagerung der Atome im Raume*. 3. Aufl. Braunschweig 1908, S. 22f. (Die 1., 1876 erschienene und von Fischer zitierte Aufl. lag dem Verfasser nicht vor.)
16. Emil Fischer, "Über die Konfiguration des Traubenzuckers und seiner Isomeren. II.," *Ber. Dt. Chem. Ges.*, 24 (1891) S. 2683-2687. Claude S. Hudson, "Emil Fischer's discovery of the configuration of glucose," *Journal of chemical education*, 18 (1941) S. 353-357; ders., "Historical aspects of Emil Fischer's fundamental conventions for writing stereo-formulas in a plane," *Advances in carbohydrate chemistry*, 3 (1948) S. 1-22; Karl Freudenberg, "Emil Fischer and his contribution to carbohydrate chemistry," *Advances in carbohydrate chemistry*, 21 (1966) S. 1-38.
17. Fischer, *Synthesen in der Zuckergruppe (I)*, 2140f.
18. Fischer, *Synthesen in der Zuckergruppe (I)*, 2138f.
19. Emil Fischer, "Synthesen in der Zuckergruppe. II.," *Ber. Dt. Chem. Ges.*, 27 (1894) S. 3189-3232, hier S. 3210.
20. Fischer, "Bedeutung der Stereochemie für die Physiologie," *Z. physiolog. Chem.*, 26 (1898) S. 60-87, hier S. 87. Die asymmetrische Synthese in vitro beschäftigte Fischer weiterhin. 1902 glaubt er das Ziel erreicht zu haben und läßt seinen Doktoranden M.D. Slimmer schreiben: "Ich halte mich deshalb für berechtigt, ..., das Problem der asymmetrischen Synthese für gelöst zu erklären." (Max Darwin Slimmer, *Über asymmetrische Synthese*, Berlin, phil. Diss. 1902, S. 18.)
21. Fischer, *Synthesen in der Zuckergruppe (II)*, S. 3231.
22. In dem von Fischer zusammengestellten Untersuchungen über Kohlenhydrate und Fermente [Bd. 1], Berlin 1909, ist auf der entsprechenden S. 108 die Anmerkung zugefügt: "Dieser Satz ist vor der Entdeckung der Zymase durch Ed. Buchner geschrieben. Er würde jetzt selbstverständlich anders lauten müssen."
23. Emil Fischer, *Die Chemie der Kohlenhydrate und ihre Bedeutung für die Physiologie*, Berlin 1894, S. 22f.; dazu auch: ders., "Synthesen in der Zuckergruppe II", *Ber. Dt. Chem. Ges.*, 27 (1894) S. 3189-3232.
24. Fischer, *Chemie der Kohlenhydrate*, 30f.
25. Emil Fischer, "Einfluß der Configuration auf die Wirkung der Enzyme", *Ber. Dt. Chem. Ges.*, 27 (1894) S. 2985-2993, hier S. 2992f. Die an dieser Stelle genannten Schlußfolgerungen wurden kurz zuvor erstmals formuliert: Emil Fischer und Hans Thierfelder, "Verhalten der verschiedenen Zucker gegen reine Hefen," *Ber. Dt. Chem. Ges.*, 27 (1894) S. 2031-2037. Auf S. 2036f. heißt es: "Unter den Agentien, deren sich die lebende Zelle bedient, spielen die verschiedenen Eiweißsubstanzen die Hauptrolle. Sie sind ebenfalls optisch aktiv, und da sie aus den Kohlenhydraten der Pflanze synthetisch entstehen, so darf man wohl annehmen, daß der geometrische Bau ihres Moleküls, was die Asymmetrie betrifft, im wesentlichen dem der natürlichen Hexosen ähnlich ist. Bei dieser Annahme wäre es nicht schwer zu verstehen, daß die Hefezellen mit ihrem asymmetrisch geformten Agens nur in die Zuckerarten eingreifen und gärungserregend wirken können, deren Geometrie nicht zu weit von derjenigen des Traubenzuckers abweicht".
26. Fischer, *Synthesen in der Zuckergruppe (II)*, 3229.
27. Fischer, *Chemie der Kohlenhydrate*, 25f.
28. Fischer, *Synthesen in der Purin- und Zuckergruppe*, 746.
29. Fischer, *Chemie der Kohlenhydrate*, 33.

30. Walter Alexander, *Über die Kondensationsprodukte des Amidoacetals mit den Chloriden der drei Phtalsäuren*, Berlin, phil. Diss. 1894; Sigbert Auerbach, *Experimentelle Beiträge zur "natürlichen" Hefereinzucht*, Berlin, phil. Diss. 1896; Guido Banse, *Ueber einige Abkömmlinge des p-Cyantoluols*, Berlin, phil. Diss. 1894; Hans Imgart, *Über Dithiourazol und Imidothiourazol*, Berlin, phil. Diss. 1895; Johann Kraus, *Ueber den  $\alpha$ -Aminopropylaldehyd und seine Derivate*, Berlin, phil. Diss. 1895; Hermann Müller, *Über Paraphenylphenylhydrazin*, Berlin, phil. Diss. 1894; August Hermann Robinson, *Über Dimethylsalicyloin, Piperonoïn und Dimethylvanilloïn*, Berlin, phil. Diss. 1896; Frederick Rose, *Einwirkung des  $\Psi$ -Cumylhydrazins auf Zuckerarten, Ketone und Aldehyde*, Berlin, phil. Diss. 1894.