

Hundert Jahre Schlüssel-Schloß-Prinzip: Was führte Emil Fischer zu dieser Analogie?**

Frieder W. Lichtenthaler*

Emil Fischers Schlüssel-Schloß-Prinzip, mit dem er die Spezifität der Wirkung von Enzymen veranschaulichte, hat Generationen von Wissenschaftlern das mentale Bild der molekularen Erkennungsprozesse geliefert und dadurch nicht nur die Entwicklung der Organischen Chemie nachhaltig beeinflußt, sondern ebenso die der Biologie und der Medizin durch Übertragung dieses Prinzips auf elementare Lebensvorgänge. Daß seit der erstmaligen Verwendung dieser überaus fruchtbaren Hypothese einhundert Jahre vergangen sind, legt nicht nur nahe, uns ihre Bedeutung aus heutiger Sicht zu vergegenwärtigen; fast wichtiger scheint, den kreativen Prozessen nachzuspüren und die konstruktiven Folgerungen nachzuvollziehen, die Fi-

scher zur Schlüssel-Schloß-Analogie geführt haben, und zu verfolgen, wie sich die Verwendung dieser Hypothese in andere Bereiche verlagerte. Dies versucht dieser Beitrag vor dem Hintergrund des damaligen Wissensstandes und der um 1890 vorherrschenden Ansichten; er offenbart unter anderem, daß Fischers ausgeprägte Abneigung gegen jede Art von Spekulation ihn davon abhielt, diese Analogie weiterzuführen, d. h. sie auf die naheliegenden Fragen auszu dehnen „Was dreht den Schlüssel?“ und „Welche Türen werden dann geöffnet?“. Außer einer geringfügigen Verfeinerung des Bildes – der Unterscheidung von Haupt- und Spezialschlüssel, um dem Befund Rechnung zu tragen, daß einige Hefen eine größere Zahl von Hexosen

vergären als andere – finden sich nur Aussagen, die die Grenzen dieser Schlüssel-Schloß-Hypothese darlegen, z.B. 1898: „Ich bin weit entfernt, diese Hypothese den ausgebildeten Theorien unserer Wissenschaft an die Seite stellen zu wollen, und ich gebe gern zu, daß sie erst dann eingehend geprüft werden kann, wenn wir imstande sind, die Enzyme im reinen Zustand zu isolieren und ihre Configuration zu erforschen.“ Es waren andere, vornehmlich P. Ehrlich und F. Lillie durch ihre Einführung des Stereokomplementaritätsprinzips in die Medizin und die Biologie, die die Schlüssel-Schloß-Analogie quasi zu einem Dogma in der Erklärung elementarer Lebensprozesse werden ließen.

*Ich halte Lehre und Studium der historischen Entwicklung der Wissenschaft für unentbehrlich ...
Unsere Lehrbücher versagen darin.*

Richard Willstätter^[1]

Emil Fischers vielzitierte Schlüssel-Schloß-Analogie zur Veranschaulichung der Spezifität von Enzymen hat Generationen von Wissenschaftlern das mentale Bild der molekularen Erkennungsprozesse geliefert und dadurch nicht nur die Entwicklung der Organischen Chemie maßgeblich beeinflußt, sondern durch die Übertragung auf elementare Lebensvorgänge auch die der Biologie und der Medizin.

Fischers zukunftsweisende Arbeit, in der er die Schlüssel-Schloß-Metapher zum ersten Mal verwendete, erschien 1894 in den *Berichten der Deutschen Chemischen Gesellschaft*^[2]. Daß

seitdem ein Jahrhundert vergangen ist, bietet willkommenen Anlaß, uns die Bedeutung dieser überaus fruchtbaren Hypothese zu vergegenwärtigen und sie aus heutiger Sicht neu zu bewerten – und dies nicht nur aus historischen Gründen oder, um wichtige Fakten nicht in Vergessenheit geraten zu lassen, sondern auch, um den kreativen Prozessen nachzuspüren und die konstruktiven, logischen Folgerungen nachzuvollziehen, die letztlich dazu geführt haben. Diese zu erkennen und zu verstehen ist sicherlich Voraussetzung dafür, die Größe und Bedeutung von Fischers Arbeiten in ihrem historischen Zusammenhang zu ermessen.

Jeder Versuch, nach hundert Jahren dem nachzuspüren, was Fischer zur Schlüssel-Schloß-Analogie führte, muß zum damaligen Wissensstand und zu den um 1890 vorherrschenden Ansichten zurückgehen, aber auch zu der wissenschaftlichen Schule, aus der Fischer hervorging. Fischer studierte zunächst, ab 1870, an der Universität Bonn, an der er Vorlesungen von A. Kekulé und R. Clausius besuchte, übersiedelte jedoch bereits 1872 an die Universität Straßburg, trat dort in den Wirkungskreis von Adolf Baeyer ein und promovierte bei ihm 1874 – im Alter von nur 22 Jahren. Ein Jahr später, bereits selbstständig in Baeyers Laboratorium arbeitend, entdeckte er durch Zufall das Phenyl-

[*] Prof. Dr. F. W. Lichtenthaler
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
Petersenstraße 22, D-64287 Darmstadt
Telefax: Int. + 6151/16-6674

[**] Nach einem Gedenkvortrag bei der European Research Conference „Supramolecular Chemistry: 100 Years Schloß-Schlüssel-Prinzip“ in Mainz am 12. August 1994.



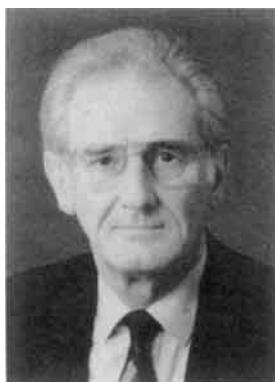
Zuber, Fornies, L. Klein, Henrich, Dr. Lichtenthaler, Körne, Dr. Feuerbach, Dr. Schardt, Dr. Hoppe-Seyde, Niggel, Schillingen
Dr. E. Fischer Prof. Volhard Prof. Baeyer Dr. Götze Dr. C. Fischer Dr. Voigt Dr. Hennigsen

Abb. 1. Bild der Baeyer-Gruppe 1878 im Laboratorium der Universität München (Raum der Verbrennungsanalyse). Die Identifizierung der Personen stammt von Fischers Hand [6].

hydrazin^[3], das das Schlüsselreagens in seinen Zuckerarbeiten werden sollte, als er es zehn Jahre später^[4] auf die damals verfügbaren Zucker anwendete.

Die Schule Adolf Baeyers (1835–1917^[5]), aus der Fischer hervorging, war – zunächst in Straßburg und dann von 1875 an für vier Jahrzehnte an der Universität München – eine ausgesprochene Talentschmiede, wie ein Gruppenbild aus dem Win-

ter 1878 (Abb. 1) fast wörtlich belegt: Der breite Abzug im Hintergrund erinnert zweifellos mehr an eine Schmiede als an ein chemisches Laboratorium. In der Mitte Baeyer mit auffallendem Hut; daß mehrere andere ebenfalls Kopfbedeckungen tragen, weist wohl darauf hin, daß im Winter 1878 schlecht geheizt wurde. Rechts neben Baeyer, selbstbewußt, mit hoher Mütze, der 25jährige Emil Fischer, drei Jahre nach seiner Pro-



Frieder W. Lichtenthaler, geboren 1932 in Heidelberg, studierte von 1952 bis 1956 Chemie an der Universität Heidelberg und promovierte bei F. Cramer über Enolphosphate. Nach drei Postdoc-Jahren an der University of California, Berkeley, bei Hermann O. L. Fischer – einziger der drei Söhne Emil Fischers, der den Ersten Weltkrieg überlebte – habilitierte er sich 1963 an der Technischen Hochschule Darmstadt und ist dort seit 1968 Professor für Organische Chemie. Seine Forschungsaktivitäten umfassen die Entwicklung enantiomerenreiner Bausteine aus Zuckern, ihre Verwendung zur Synthese von Oligosacchariden und komplexen Nicht-kohlenhydrat-Naturstoffen, die Computersimulation chemischer und biologischer Eigenschaften von Zuckern sowie Entwicklungsarbeiten zur Nutzung von Kohlenhydraten als nachwachsende Rohstoffe.

motion; links Jacob Volhard (1834–1910), Leiter der analytischen Abteilung, dessen Nachfolger Fischer sowohl in München (1879) als auch in Erlangen (1882) werden sollte.

In München verfolgte Fischer mehrere klassisch-organische Forschungsthemen: Die Phenylhydrazone von Acetaldehyd, Benzaldehyd und Furfural wurden in ihrer Struktur eindeutig abgeklärt^[7], er führte gemeinsam mit seinem Vetter Otto Fischer (Abb. 1, ganz links sitzend) ausgedehnte Untersuchungen über Rosanilinfarbstoffe durch^[8], und 1881 begann er seine Purin-Arbeiten mit Untersuchungen zur Struktur des Caffeins^[9], die später zur Klassifizierung der Purine führen sollten. Im Alter von 30 Jahren, 1882, folgte Fischer einem Ruf auf das Ordinariat für Chemie an der Universität Erlangen. Dort setzte er sich intensiv mit der Umwandlung von Phenylhydrazin in N-Heterocyclen auseinander^[10], was unter anderem zu der nach ihm benannten Indolsynthese führte^[11].

Erst 1884, d. h. nachdem er Baeyers Einflußsphäre über zwei Jahre verlassen hatte, begann er in Erlangen seine Untersuchungen über Kohlenhydrate, indem er die damals verfügbaren Zucker Glucose, Fructose, Galactose, Rohrzucker, Maltose und Lactose mit Phenylhydrazin zur Reaktion brachte^[3, 12]. Die dabei erhaltenen Hydrazone und Osazone haben nicht nur bei der Identifizierung der bekannten Zucker wertvolle Dienste geleistet, sie waren auch bei der Synthese neuer von großem Nutzen. So entdeckte er 1888 – da war er bereits an die Universität Würzburg gewechselt – auf diesem Weg eine neue Hexose^[13]: Vorsichtige Oxidation von Mannit mit Salpetersäure lieferte ein Gemisch, das zwar als solches nicht charakterisiert werden konnte, jedoch bei Umsetzung mit Phenylhydrazin in der Kälte ein kristallines Phenylhydrazon ergab, das sich zu dem aus Glucose erhaltenen als isomer erwies (Abb. 2). Seine saure Hydrolyse lieferte eine bis dahin unbekannte Hexose, der Fischer wegen ihrer Beziehung zu Mannit den Namen Mannose gab^[13].

Auf dieser Stufe von Fischers rein chemisch-synthetischen Arbeiten, in einer der vier Veröffentlichungen mit Hirschberger über Mannose^[13–15], finden wir ziemlich unvermittelt den knappen Satz^[13]: „Durch Bierhefe wird der Zucker (Mannose) auch in stark verdünnter wäßriger Lösung bei Zimmertemperatur in lebhafte Gärung versetzt.“ Hefe in seine Untersuchungen einzubziehen war für Fischer keineswegs fernliegend, denn besonderes Interesse an den Fermentationsvorgängen hatte er bereits in jungen Jahren bekundet. Auslöser war das Unternehmertum seines Vaters Laurens Fischer, eines erfolgreichen Geschäftsmanns, der sich 1870 – Emil war gerade 18 Jahre alt – mit einer erheblichen Summe an der Gründung einer Brauerei beteiligte. Dieses Unternehmen, das später in eine

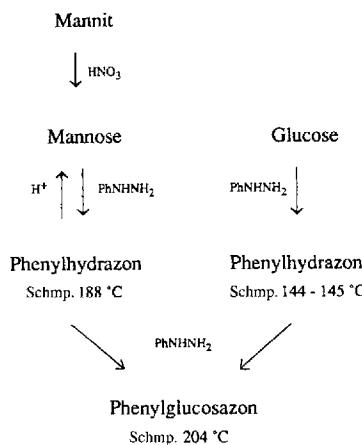


Abb. 2. Synthese von Mannose 1888 aus Mannit [13], kurz bevor sie in der Natur entdeckt wurde [16].

Zimmertemperatur in lebhafte Gärung versetzt.“ Hefe in seine Untersuchungen einzubziehen war für Fischer keineswegs fernliegend, denn besonderes Interesse an den Fermentationsvorgängen hatte er bereits in jungen Jahren bekundet. Auslöser war das Unternehmertum seines Vaters Laurens Fischer, eines erfolgreichen Geschäftsmanns, der sich 1870 – Emil war gerade 18 Jahre alt – mit einer erheblichen Summe an der Gründung einer Brauerei beteiligte. Dieses Unternehmen, das später in eine

Aktiengesellschaft umgewandelt wurde, ist heute als Dortmunder Aktienbrauerei bekannt; Laurens Fischer war mehrere Jahrzehnte Vorsitzender ihres Aufsichtsrates.

Im Winter 1876/1877 verbrachte Emil Fischer drei Monate an der Universität Straßburg – auf Baeyers Anregung offenbar, denn er hatte eine Assistentenstelle am Münchner Institut inne –, um seine Kenntnisse in quantitativer Analyse im Laboratorium von Prof. Rose zu vertiefen. Eine Passage aus Fischers Autobiographie schildert seine ersten Begegnungen mit Hefe in sehr bezeichnender Weise^[17]:

„Während des Wintersemesters 1876/77 hielt ich mich wieder in Straßburg auf und lernte dort durch Dr. Albert Fitz, einen wohlhabenden Weingutsbesitzer aus der Pfalz, das Buch von Pasteur ‚Études sur la bière‘ kennen, das kurz vorher erschienen war. Der geniale Forscher hatte darin seine Erfahrungen über die Verunreinigung der Bierhefe durch andere Mikroorganismen und deren schädlichen Einfluß auf die Beschaffenheit des Bieres niedergelegt. Als ich davon meinem Vater berichtete, bat er mich dringend, die Materie gründlich zu studieren, und da diese mich auch wissenschaftlich interessierte, so erklärte ich mich gerne dazu bereit. Ein feines Mikroskop wurde sofort angeschafft und mit Hilfe von Dr. Fitz und dem Botaniker Prof. de Bary habe ich dann in Straßburg Studien über Schimmel-, Sproß- und Spaltpilze angestellt, die mir später bei den Zuckerarbeiten sehr zustatten gekommen sind. Zunächst mußte ich aber die neuen Kenntnisse praktisch verwerten. Darum bin ich mit meinem Mikroskop für einige Wochen nach Dortmund gezogen, um den Beamten der Brauerei die neuen Errungenschaften klar zu machen. Wahrscheinlich war ich der erste Chemiker in Deutschland, der diesen Versuch unternahm, und ich muß gestehen, daß ich bei den Männern der Praxis auf großes Mißtrauen stieß. Man bemühte sich auf alle mögliche Weise, mich irre zu führen, besonders mit falschen Angaben über den Ursprung und die Beschaffenheit der zu prüfenden Hefesorten.“

Als ich aber mit Hilfe des Mikroskops ohne Mühe die verdorbenen Hefesorten herausfand, wurde man ernster. Es ist mir zwar nicht gelungen, einen der Männer zum richtigen Gebrauch des Mikroskops heranzubilden und dadurch eine dauernde Kontrolle der Hefe einzurichten. Aber meine Lehre über die Art, wie gute Hefe und damit auch das Bier verdorben werden kann, fiel doch auf guten Boden.“

Durch diese Aktivitäten hatte Fischer offensichtlich eine besondere Vorliebe für dieses Gebiet entwickelt, denn er bemerkte^[17]: „Die Pilzchemie hat mich damals so interessiert, daß ich bei längerem Aufenthalt in Straßburg sicherlich eigene Forschungen auf diesem Gebiete angestellt hätte.“

Unter diesen Umständen war es für Fischer (Abb. 3) naheliegend zu prüfen, ob sich die neu synthetisierte Hexose, die durch die in Abbildung 2 zusammengestellten Reaktionen als 2-Epimer der Glucose identifiziert werden konnte, durch Hefe vergären lassen würde. Als später racemische Zucker durch die Untersuchungen der Formose-Reaktion zugänglich waren, wurde es übliche Laborpraxis, ihre Vergärbarkeit durch „gewöhnliche Bierhefe“ zu überprüfen. Neben dem Nachweis, daß D-Mannose bei der Vergärung durch Hefe neben Kohlendioxid tatsächlich Ethanol bildet^[15], ergab sich so eine Reihe weiterer wichtiger



Abb. 3. Emil Fischer (1852–1919) im Jahr 1889 [18].

Befunde (Abb. 4): Von racemischer Glucose, Mannose, Galactose und Fructose wird nur jeweils die D-Komponente vergoren, so daß die verbleibenden L-Zucker isoliert oder in Form ihrer Hydrazone und Osazone charakterisiert werden konnten.

Das Studium der Gärfähigkeit der Zucker blieb ein Nebenprodukt seiner Synthesearbeiten, bis er Ende 1891 das Ziel seiner damaligen Untersuchungen erreicht hatte: die Enträtselung der relativen Konfigurationen der Zucker auf der Basis der Theorie von LeBel und van't Hoff – eine experimentelle und

D-Mannose	→	CO ₂ + Ethanol	[13,15]
D,L-Fructose	→	L-Fructose	[19,20]
D,L-Mannose	→	L-Mannose	[20]
D,L-Glucose	→	L-Glucose	[21]
D,L-Galactose	→	L-Galactose	[22]
D-Gulose	→ X →		[23]
L-Gulose	→ X →		[24]
D-manno-Heptose	→ X →		[25]
D-gluco-Heptose	→ X →		[26]

Abb. 4. Fischers frühe Beobachtungen (1888–1892) zur Fermentation von Zuckern mit Bierhefe [27].

intellektuelle Großtat, die nicht nur die Basis für den Zuckerrstammbaum (Abb. 5) schuf, wie er sich noch heute – hundert Jahre später – in unseren Lehrbüchern findet. Vielmehr war zugleich ein überzeugender Beweis für die Richtigkeit der 1891 noch nicht allgemein anerkannten Theorie von van't Hoff und LeBel erbracht, der wesentlich zur eigentlich erst danach einsetzenden systematischen Entwicklung der organischen Stereochemie beitrug.

Der Abschluß dieser Arbeit, erreicht durch genial geplante, souverän ausgeführte Synthesen in Verbindung mit scharfsinnigen Folgerungen aus den Ergebnissen, brachte Klarheit und Ordnung in diese Naturstoffklasse und stellte die Kohlenhydratchemie auf eine rationale Basis^[28]. Für Fischer war das Erreichen des gesetzten Ziels jedoch Anlaß, sich nun mit noch kom-

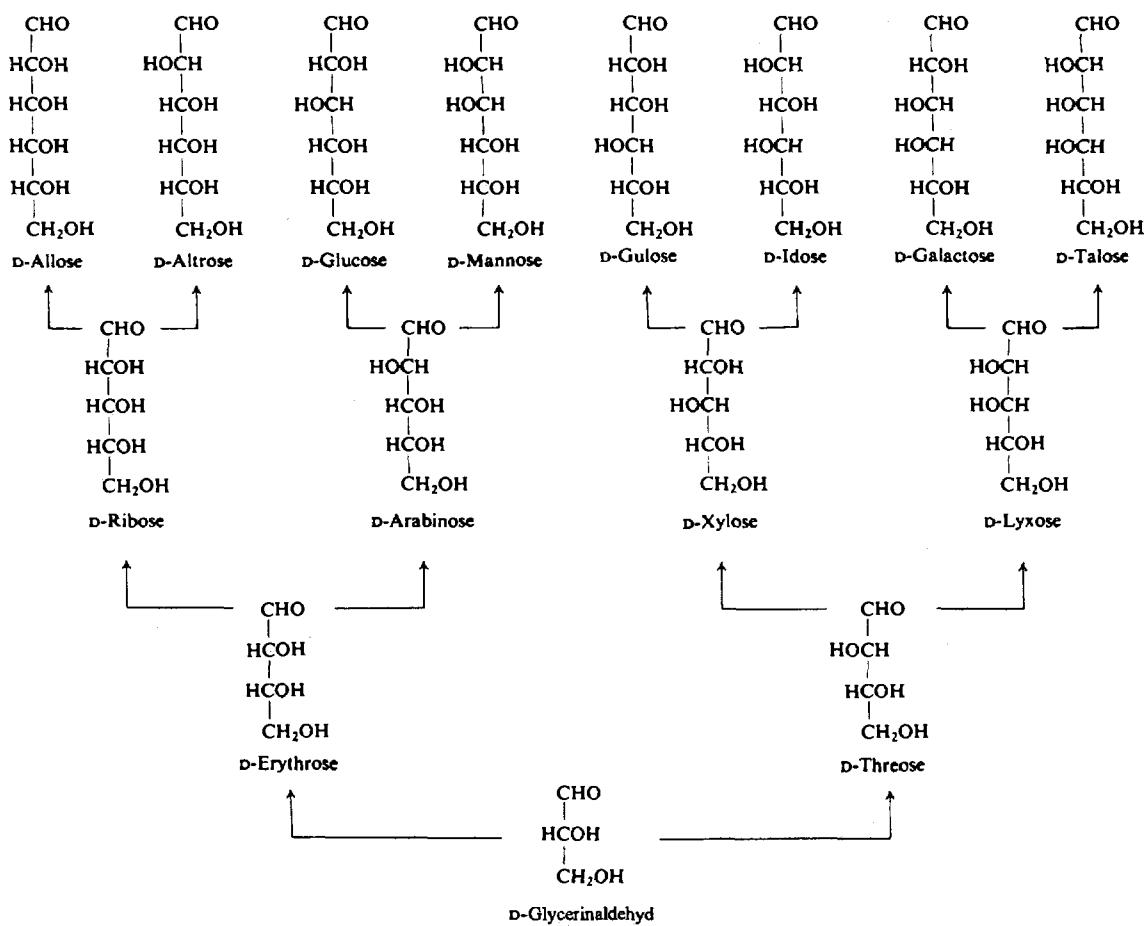


Abb. 5. Zuckerstammbaum für die D-Aldosen.

plexeren Themen, mit biologischen Phänomenen auseinanderzusetzen^[29]:

„Nachdem die Systematik der Monosaccharide mit der Feststellung der Configurationsformeln im Wesentlichen zum Abschluss gelangt ist, liegt es nahe, die Erfahrungen, welche zu diesem Ziele geführt haben, auch für die Zwecke der biologischen Forschung nutzbar zu machen.“

Aus den frühen Beobachtungen zur Gärfähigkeit der Zucker (Abb. 4), die mehr den Charakter orientierender Tests als sorgsam geplanter Experimente hatten, folgte für Fischer eindeutig, daß „die gewöhnliche Hefe der Bierbrauer“, die er bislang verwendet hatte, nicht rein war und die Ergebnisse daher irreführend sein könnten. So begann er zusammen mit Hans Thierfelder^[30] eine systematische Untersuchung des Verhaltens natürlicher und synthetischer Zucker gegenüber einer großen Zahl von Hefesorten. Dies führte zur ersten der vier grundlegenden Veröffentlichungen in den „Berichten“ von 1894^[31]. Fischer kam dabei der glückliche Umstand zugute, daß ihm durch seine Zuckerarbeiten eine stattliche Zahl seltener Zucker zur Verfügung stand. In keinem Bereich der Chemie war eine so große Auswahl an Isomeren verfügbar, wenn auch einige nur in geringer Menge zugänglich waren^[31]:

„Da die Bereitung der künstlichen Zucker zum Teil recht mühsam ist und die Versuche vielfach variiert werden müssen, so haben wir zur Ersparung von Material ein kleines Gärgefäß von beistehender Form benutzt“ (Abb. 6).

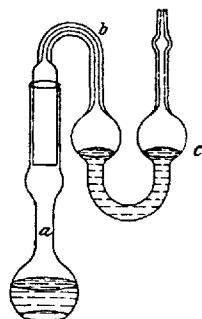


Abb. 6. Hefefermentation von Zuckern im Halbmikromästab [31]. a = Gärölchen in Originalgröße, b = Gäraufsatz, c = $\text{Ba}(\text{OH})_2/\text{H}_2\text{O}$. Beispielhafter Ansatz: 70 mg Zucker in 0.35 mL H_2O , 0.35 mL wäßriges Hefeextrakt; Sterilisation, Zusage von 13 mg reiner Hefespezies; 3–10 d bei 24–28 °C.

Diese Anordnung zur Prüfung der Gärfähigkeit einer Substanz im Halbmikromästab war für die damalige Zeit sehr kunstvoll entworfen, denn sie ermöglichte, mit 70 mg eines Zuckers zu arbeiten, wobei das die Probe aufnehmende Körbchen nur ein Volumen von ca. 1 mL hatte. Es ist heute nicht ohne Reiz zu sehen, wie ausgeprägt Fischers Fähigkeit für minutiose Beobachtungen war^[31]:

„In allen Fällen, auch wenn der Zucker nicht gärfähig ist, beobachtet man bei dieser Versuchsanordnung die Entwicklung einer kleinen Menge von Kohlensäure, welche die Oberfläche des absperrenden Barytwassers mit einer dünnen Schicht von Carbonat überzieht. Da diese Erscheinung sogar dann eintritt, wenn kein Zucker in der Flüssigkeit enthalten ist, so wird sie offenbar von der geringen Menge von Kohlen-

hydrat veranlasst, welches in der Hefe selbst und in dem aus ihr bereiteten Decoct vorhanden ist.

Ganz anders gestaltet sich der Vorgang, wenn das Material leicht gärbar ist. Das vorgelegte Barytwasser wird nicht allein sehr stark getrübt, sondern auch völlig durch den Überschuss der Kohlensäure neutralisiert und schliesslich verschwindet der Zucker ganz.

In der Mitte stehen diejenigen Fälle, wo das Material erst in gärungsfähigen Zucker verwandelt werden muss, wie bei den später erwähnten Beispielen von Glucosiden, und wo infolgedessen die Gärung langsam erfolgt ... Indessen ist auch hier die Menge der entwickelten Kohlensäure immer so gross, dass man über den wirklichen Eintritt der Gärungen nicht im Zweifel sein kann.“

Beobachtungen dieser Art führten zu den Befunden in Schema 1, einer Reproduktion aus der ersten^[31] der vier Veröffentli-

	<i>d</i> -Mannose	<i>d</i> -Fructose	<i>d</i> -Galactose	<i>d</i> -Talose	<i>L</i> -Mannose	<i>L</i> -Glucose	Sorbose	<i>L</i> -Arabinose	Rhamnose	<i>D</i> -Glucosidose	α -Glucosidase	Rohrzucker	Maltose	Milchzucker
<i>S. Pastorianus I</i> . . .	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	—
<i>S. Pastorianus II</i> . . .	+++	+++	++	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	—
<i>S. Pastorianus III</i> . . .	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	—
<i>S. cerevisiae I</i> . . .	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	—
<i>S. ellipsoideus I</i> . . .	+++	+++	++	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	—
<i>S. ellipsoideus II</i> . . .	+++	+++	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	—
<i>S. Marzianus</i> . . .	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	—
<i>S. membranaefaciens</i> .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Brauereihefe . . .	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	—
Brennereihefe . . .	+++	+++	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	—
<i>S. productivus</i> . . .	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—
Milchzuckerhefe . . .	++	+++	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	—	—

+++ bedeutet keine Reduktion der Fehlingschen Lösung nach 8 Tagen, also vollständige Vergärung.

++ „ „ eine ganz schwache Reduktion nach 8 Tagen, also fast vollständige Vergärung.

+ „ „ deutliche Reduktion nach 8 Tagen, aber unzureichende Vergärung.

— „ „ keine Gärung.

Schema 1. Verhalten von Zuckern gegen reine Hefen (aus [31]).

chungen^[2, 29, 31, 32], die zu diesem Thema in der zweiten Hälfte von 1894 erschienen: *d*-Mannose, *d*-Fructose und, in geringerem Ausmaß, *d*-Galactose ähneln der *d*-Glucose in ihrem Gärverhalten ebenso wie Rohrzucker (Saccharose) und Maltose, und eine der Hefen („Milchzuckerhefe“) vergärt Rohrzucker und Milchzucker (Lactose), lässt jedoch Maltose unberührt. Keine der Hefen vermochte einen der synthetischen Zucker zu vergären.

Fischer schien besonders über den Befund verwundert zu sein, daß Talose, das 2-Epimer der Galactose, von Hefe nicht angegriffen wird (Abb. 7), denn er bemerkt^[31]:

„*d*-Talose steht zur *d*-Galactose in demselben Verhältnis, wie die Mannose zur Glucose. Da aber schon Galactose schwieriger vergärt als die beiden anderen, so genügt die kleine weitere geometrische Verschiebung, um der Talose das Gärvermögen gänzlich zu nehmen.“

Bei der Ausdehnung dieser Untersuchungen auf natürliche und synthetische Glucoside fand Fischer, daß diese sich hinsichtlich ihres Verhaltens gegenüber Hefextrakten und dem Extrakt aus bitteren Mandeln („Invertin“ bzw. „Emulsin“) ein-

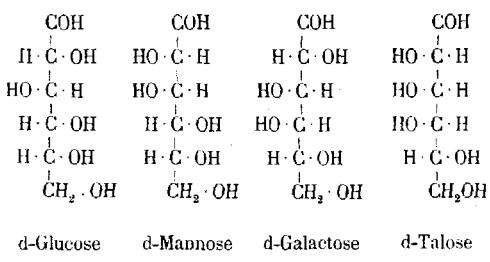


Abb. 7. Vergärbarkeit von Hexosen durch Hefen [31].

deutig in Gruppen einteilen lassen. Obwohl beide Extrakte sich später als Enzymgemische erwiesen, spaltet ersteres nur α -glucosidische Bindungen, während Emulsin, ebenso spezifisch, nur β -Glucoside hydrolysiert (Tabelle 1).

Tabelle 1. Spaltbarkeit von Glycosiden [2, 32].

Glycosid	Hefeenzym (Invertin) [a]	Emulsin [b]
Methyl- α -D-glucosid	+	—
Ethyl- α -D-glucosid	+	—
Saccharose	+	—
Maltose	+	—
Methyl- α -L-glucosid	—	—
Methyl- α -D-mannosid	—	—
Methyl- α -D-galactosid	—	—
Ethyl- α -D-galactosid	—	—
Methyl- β -D-glucosid	—	+
Phenyl- β -D-glucosid	—	+
Methyl- β -D-galactosid	—	+
Lactose	—	+

[a] Wäßriges Extrakt luftgetrockneter Bierhefe (*Saccharomyces cerevisiae*, Typ Frohberg). [b] Wäßriges Extrakt aus bitteren Mandeln.

Die zweite der 1894 erschienenen Arbeiten zur Fermentation mit Hefen^[2], den bescheidenen Titel „Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme“ tragend (Abb. 8), beschreibt einige dieser Ergebnisse in nüchterner, wissenschaftlicher Diktion; Fischer lässt, wie in den meisten seiner über 500 Abhandlungen, die Ergebnisse ohne jede Ausschmückung für sich selbst sprechen. Gegen Ende der Arbeit gibt er wie üblich seine Absichten kund, was er als nächstes zu tun gedenkt: Heranziehung verwandter Enzyme wie der Glucase, des Ptyalin, des Myrosins und der Pankreasfermente und Ausdehnung der Versuche auf die selteneren Oligosaccharide wie Isomaltose, Turanose, Melibiose und Melitriose (Abb. 9). Sodann, kurz vor einigen allgemeinen abschließenden Bemerkungen und der Danksagung – in der Coda quasi, musikalisch ausgedrückt – versucht Fischer die Beobachtungen zusammenzufassen und zu veranschaulichen. Der diesbezügliche Abschnitt enthält erstmals die entscheidende Metapher, die auch über diesem Beitrag steht:

„Die beschränkte Wirkung der Enzyme auf die Glucoside liesse sich also auch durch die Annahme erklären, dass nur bei ähnlichem geometrischem Bau diejenige Annäherung der Moleküle stattfinden kann, welche zur Auslösung des chemischen Vorganges erforderlich ist. Um ein Bild zu gebrauchen, will ich sagen, dass Enzym und Glucosid wie Schloss und Schlüssel zu einander passen müssen, um eine chemische

545. Emil Fischer: Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme.

[Aus dem J. Berliner Universitäts-Laboratorium.]
(Vorgetragen in der Sitzung vom Verfasser.)

Das verschiedene Verhalten der stereoisomeren Hexosen gegen Hefe hat Thierfelder und mich zu der Hypothese geführt, dass die aktiven chemischen Agentien der Hefezelle nur in diejenigen Zucker eingreifen können, mit denen sie eine verwandte Configuration besitzen¹⁾.

Diese stereochemische Auffassung des Gährprozesses musste an Wahrscheinlichkeit gewinnen, wenn es möglich war, ähnliche Verschiedenheiten auch bei den vom Organismus abtrennbaren Fermenten, den sogenannten Enzymen, festzustellen.

Das ist mir nun in unzweideutiger Weise zunächst für zwei glucosidspaltende Enzyme, das Invertin und Emulsin, gelungen. Das Mittel dazu boten die künstlichen Glucoside, welche nach dem von mir aufgefundenen Verfahren aus den verschiedenen Zuckern und den Alkoholen in grosser Zahl bereitet werden können¹⁾. Zum Vergleich wurden aber auch mehrere natürliche Produkte der aromatischen Reihe und ebenso einige Polysaccharide, welche ich als die Glucoside der Zucker selbst betrachte, in den Kreis der Untersuchung gezogen. Das Ergebniss derselben lässt sich in den Satz zusammenfassen, dass die Wirkung der beiden Enzyme in auffallender Weise von der Configuration des Glucosidmoleküls abhängig ist.

Versuche mit Invertin.

Das Enzym lässt sich bekanntlich aus der Bierhefe mit Wasser auslaugen und soll aus der Lösung durch Alkohol unverändert gefällt werden. Aus den später angeführten Gründen habe ich auf die Isolirung desselben verzichtet. Die nachfolgenden Versuche sind vielmehr direct mit einer klar filtrirten Lösung angestellt, welche durch 15 stündige Digestion von 1 Theil luftstrockener Bierhefe (*Saccharomyces cerevisiae*, Typus Frohberg, Reincultur) mit 15 Theilen Wasser bei 30–35° bereitet war.

¹⁾ Diese Berichte 27, 2036.

Abb. 8. Titelseite der zweiten [2] von Fischers vier grundlegenden Arbeiten zum Einfluss der Konfiguration auf die Wirkung der Enzyme.

Wirkung auf einander ausüben zu können. Diese Vorstellung hat jedenfalls an Wahrscheinlichkeit und an Wert für die stereochemische Forschung gewonnen, nachdem die Erscheinung selbst aus dem biologischen auf das rein chemische Gebiet verlegt ist.

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.“

Emil Fischer hat eine ganze Reihe überragender forscherischer Leistungen erbracht:

- die Enträtselung der Zuckerkonfigurationen^[1, 2], das klassische Beispiel exakter mathematischer Beweisführung in einer experimentellen Wissenschaft,
- die Klassifizierung der Purine^[3, 4] und die Synthese der ersten Nucleoside^[3, 4],
- die Schaffung der chemischen und biologischen Grundlagen der Proteinchemie durch seine ausgedehnten Arbeiten über Aminosäuren, Peptide und Proteine^[3, 5] und
- die Erschließung der komplexen Naturstoffklasse der Flechtenstoffe und Gerbstoffe^[3, 6].

von Leuchtbakterien beweisen will, ist wohl geeignet, ernste Bedenken gegen die Zuverlässigkeit des Resultats zu erwecken. In der That ist denn auch Beyerinck's Ansicht von Schnurmans Stekhoven¹⁾ sehr bestimmt bestritten worden. Letzterer kommt vielmehr zu dem Schluss, dass das Enzym der Kefirhefe zwar den Rohrzucker und die Raffinose, aber nicht den Milchzucker zerlege. Die Frage, wer hier Recht hat, lässt sich leicht entscheiden, wenn man den Versuch mit reiner Kefirhefe so anstellt, wie er oben für die Kefirkörper beschrieben ist. Ich werde denselben ausführen, so bald mir eine genügende Menge der Hefe zur Verfügung steht.

Ferner beabsichtige ich, noch einige verwandte Enzyme, wie die Glucase, das Ptyalin, Myrosin und die Pancreasfermente zum Vergleiche heranzuziehen und die Versuche auch auf die selteneren Polysaccharide, wie Isomaltose, Turanose, Melibiose, Melitriose, Trehalose, Melezitose, die künstlichen Dextrine etc. zu übertragen. Zweifellos werden sich dann noch mehr solcher Gegensätze zeigen, wie sie zwischen dem Invertin und Emulsin jetzt festgestellt sind.

Aber schon genügen die Beobachtungen, um prinzipiell zu beweisen, dass die Enzyme bezüglich der Configuration ihrer Angriffsobjecte ebenso wählisch sind, wie die Hefe und andere Mikroorganismen. Die Analogie beider Phänomene erscheint in diesem Punkte so vollkommen, dass man für sie die gleiche Ursache annehmen darf, und damit kehre ich zu der vorher erwähnten Hypothese von Thierfelder und mir zurück. 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 geometrischem Bau diejenige Annäherung der Moleküle stattfinden kann, welche zur Auflösung des chemischen Vorganges erforderlich ist. Um ein Bild zu gebrauchen, will ich sagen, dass Enzym und Glucosid wie Schloss und Schlüssel zu einander passen müssen, um eine chemische Wirkung auf einander ausüben zu können. Diese Vorstellung hat jedenfalls an Wahrscheinlichkeit und an Werth für die stereochemische Forschung gewonnen, nachdem die Erscheinung selbst aus dem biologischen auf das rein chemische Gebiet verlegt ist. Sie bildet eine Erweiterung der Theorie der Asymmetrie, ohne aber eine direkte Consequenz derselben zu sein; denn die Überzeugung, dass der geometrische Bau des Moleküls selbst bei Spiegelbildformen einen so grossen Einfluss auf das Spiel der chemischen Affinitäten ansübe, konnte meiner Ansicht nach nur durch neue tatsächliche Beobachtungen gewonnen werden. Die bis-

¹⁾ Koch's Jahresbericht über Gährungsorganismen 1891, 136.

Abb. 9. Schluß der Publikation von Fischer [2], die erstmals die Schlüssel-Schloß-Metapher enthält.

Die Schlüssel-Schloß-Metapher jedoch, ein Bild, eine Analogie, eine Metapher, beiläufig am Ende einer mit nüchternen experimentellen Fakten gespickten Veröffentlichung erwähnt – entwickelte plötzlich ein Eigenleben und wurde zu einem der am häufigsten zitierten Konzepte der vergangenen hundert Jahre. Offensichtlich entsprach die Schlüssel-Schloß-Analogie einem konzeptionellen Bedürfnis der Zeit, denn überraschend schnell bildete sie die Basis für die noch kaum entwickelten Wechselbeziehungen zwischen Chemie, Biologie und Medizin – sicherlich zur Überraschung von Fischer, der dieses Bild nicht weiterentwickelte. Er nahm offenbar bewußt davon Abstand – zumindest in gedruckter Form –, diese Analogie weiterzuführen zu den naheliegenden Fragen, was den Schlüssel dreht und welche Türen dann geöffnet werden. Die einzige Erweiterung, die sich finden lässt – in einer umfassenden 43-Seiten-Übersicht über seine Zuckerarbeiten 1894 – ist eine geringfügige Verfeinerung^[29]:

„Ganz anders liegt die Sache bei der Wirkung der Enzyme und der Gährungsfermente, wo ein tief eingreifender chemi-

gerige Erfahrung, dass die aus zwei asymmetrischen Componenten gebildeten Salze sich durch Löslichkeit und Schmelzpunkt unterscheiden können, genügte dafür sicher nicht. Dass man die zunächst nur für die complicirten Enzyme festgestellte Thatsache bald auch bei einfacheren asymmetrischen Agentien finden wird, bezweifle ich ebensowenig wie die Brauchbarkeit der Enzyme für die Ermittlung der Configuration asymmetrischer Substanzen.

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 Thätigkeit 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. —

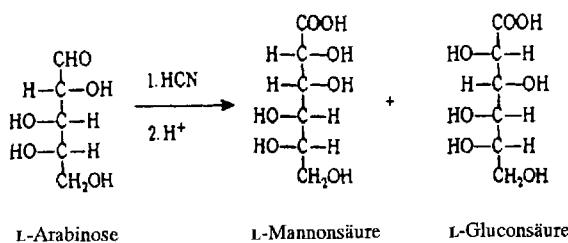
Bei der Ausführung obiger Versuche habe ich mich der eifigen und geschickten Beihilfe des Hrn. Dr. Paul Rehländer erfreut. Ferner bin ich für die Ueberlassung von reingezüchteten Hefen den HH. Dr. H. Thierfelder, Prof. M. Delbrück und Dr. O. Reinke zu grossem Danke verpflichtet.

scher Prozeß je nach der Configuration des Gährmaterials 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 auch der Tatsache, daß einige Hefen eine gröbere Zahl von Hexosen als andere vergären können, gerecht werden, so ließe sich das Bild noch durch die Unterscheidung von Haupt- und Spezialschlüssel vervollständigen.“

Es lag nahe, das Konzept der Schlüssel-Schloß-Komplementarität auf die asymmetrische Synthese in der Pflanze anzuwenden, vornehmlich auf die Assimilation. Fischer hatte 1889 im Zuge der sich durch sein Zuckerarbeiten langsam herausschägenden Konfigurationszusammenhänge eine Entdeckung gemacht, die für biologische Fragen besondere Bedeutung erlangen sollte: die asymmetrische Synthese^[37]. Beim Nacharbeiten der bereits von Kiliani durchgeführten Cyanhydrinsynthese mit der natürlichen L-Arabinose^[38] stellte er fest, daß nach der Hy-

drolyse die angeblich nur L-Mannonsäure enthaltende Reaktionslösung noch eine zweite Verbindung enthielt, nämlich die dazu 2-epimere L-Gluconsäure^[37]:

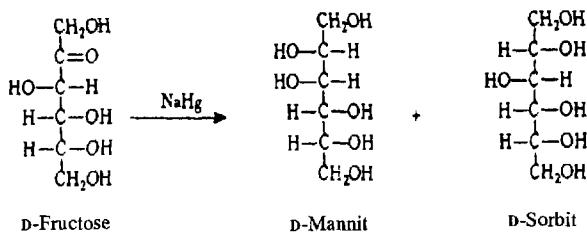


Tatsächlich ist dies das erste Beispiel einer asymmetrischen Synthese, was Fischer mit folgenden Worten kommentierte^[39]:

„Die gleichzeitige Bildung von zwei stereoisomeren Produkten bei der Addition von Blausäure an Aldehyde, welche hier zum ersten Male beobachtet wurde, ist sowohl in theoretischer wie in praktischer Beziehung recht beachtenswert.“

Diesem ersten Fall einer asymmetrischen Synthese folgte bald ein zweiter, denn die Reduktion von Fructose mit Natriumamalgam lieferte nicht nur Mannit, sondern auch Sorbit^[40]. Die grundsätzliche Bedeutung dieses Befundes wurde klar erkannt:

„Die Reduktion der Fructose ist die zweite Reaktion, welche in der Zuckergruppe durch die Entstehung eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms zwei stereoisomere, nicht miteinander kombinierbare Produkte liefert. Die gleiche Erscheinung wird man unzweifelhaft noch öfter beobachten und höchstwahrscheinlich auch allgemein bei solchen Körpern wiederfinden, deren Molekül bereits asymmetrisch ist.“



Vier Jahre später, unter dem Eindruck der enzymatischen Arbeiten Fischers, hatten diese nüchternen chemischen Befunde ihre biologische Entsprechung gefunden. Eine Passage aus einer der vier grundlegenden Arbeiten von 1894^[29] läßt den Grad der Einsicht in die Zusammenhänge besonders deutlich werden:

„Diese Vorstellung gibt, wie mir scheint, eine einfache Lösung für das Rätsel der natürlichen asymmetrischen Synthese. Die Bildung des Zuckers vollzieht sich, wie die Pflanzenphysiologen annehmen, im Chlorophyllkorn, welches selbst aus lauter optisch aktiven Stoffen zusammengesetzt ist. Ich denke mir nun, daß der Zuckerbildung die Entstehung einer Verbindung von Kohlensäure oder Formaldehyd mit jenen Substanzen vorausgeht und daß dann die Kondensation zum Zucker bei der schon vorhandenen Asymmetrie des gesamten Moleküls ebenfalls asymmetrisch verläuft.“

Deren Asymmetrie erklärt sich also ohne weiteres aus der Natur des Baumaterials. Sie liefern selbstverständlich auch den Stoff zu neuen Chlorophyllkörnern, welche wieder aktiven Zucker bereiten, und auf diese Art pflanzt sich die optische Aktivität von Molekül zu Molekül fort, wie das Leben von Zelle zu Zelle geht.

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 des Chlorophyllkorns, welches den Zucker bereitet, und mit dieser Vorstellung ist der Unterschied zwischen der natürlichen und der künstlichen Synthese gänzlich beseitigt.“

In einem 1894 gehaltenen Vortrag über „Die Chemie der Kohlenhydrate und ihre Bedeutung für die Physiologie“ hat er diesen Sachverhalt nochmals in etwas allgemeinerer Form dargestellt^[41]:

„Wer 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 Schlupfwinkel genommen worden; denn wir sind jetzt im Stande, solche aktiven Substanzen ohne jegliche Beihilfe eines Lebewesens künstlich darzustellen.“

Mit diesen Worten hatte Fischer klar die vorherrschende Ansicht seiner Zeit verworfen, daß der Vorgang der Fermentation unauflöslich an die lebende, mit einer „vis vitalis“ ausgestattete Zelle gebunden ist. Üblicherweise wird Eduard Buchner, dem 1897 die Gewinnung eines zellfreien, gärfähigen Hefeextrakts gelang^[42], zugeschrieben, die Pasteurschen Vorstellungen eindeutig widerlegt zu haben. Obige Passagen aus Fischers Publikationen belegen nachdrücklich, daß dieser bereits 1894 zu diesem Schluß gekommen war.

Als Fischer 1894 erstmals die Schlüssel-Schloß-Analogie verwendete, um die Spezifität der Enzymwirkung zu veranschaulichen, war er 42. Er lebte weitere 25 Jahre, ein Zeitraum, in dem er die stattliche Zahl von über 400 Arbeiten publizierte^[43]. Das Schlüssel-Schloß-Konzept jedoch erwähnte er nur noch in dreien: 1902 in seinem Nobel-Vortrag, eher beiläufig, ohne näher darauf einzugehen^[44], in seiner Faraday Lecture 1907 – ein einziger Satz des 19seitigen Abdrucks erwähnt die Analogie^[45] – und 1898, am Ende einer 28seitigen Zusammenfassung mit dem gewichtigen Titel „Bedeutung der Stereochemie für die Physiologie“^[46]. Darin fand es Fischer erforderlich, den Anwendungsbereich des von ihm verwendeten Bildes klarzustellen, sicherlich weil andere den von ihm gedachten Rahmen beträchtlich überschritten hatten:

„Der Grund dieser Erscheinungen liegt aller Wahrscheinlichkeit nach in dem asymmetrischen Bau des Enzymmoleküls. Denn wenn man diese Stoffe auch noch nicht im reinen Zustand kennt, so ist ihre Ähnlichkeit mit den Proteinstoffen

doch so groß und ihre Entstehung aus den letzteren so wahrscheinlich, daß sie zweifellos selbst als optisch aktive und mithin asymmetrische molekulare Gebilde zu betrachten sind.

Das hat zu der Hypothese geführt, daß zwischen den Enzymen und ihrem Angriffsobjekt eine Ähnlichkeit der molekularen Configuration bestehen muß, wenn Reaction erfolgen soll. Um diesen Gedanken anschaulicher zu machen, habe ich das Bild von Schloss und Schlüssel gebraucht.

Ich bin weit entfernt, diese Hypothese den ausgebildeten Theorien unserer Wissenschaft an die Seite stellen zu wollen, und ich gebe gern zu, daß sie erst dann eingehend geprüft werden kann, wenn wir imstande sind, die Enzyme im reinen Zustand zu isolieren und ihre Configuration zu erforschen“^[46].

Paul Ehrlich zum Beispiel hatte von 1897 an die Schlüssel-Schloß-Komplementarität durch Entwicklung seiner „Seitenkettentheorie der Immunität“ in die damals junge Disziplin der Immunologie eingeführt. Gemäß einer Illustration aus einer Publikation von 1900^[47] (Abb. 10) besitzt jede Zelle eine Anzahl

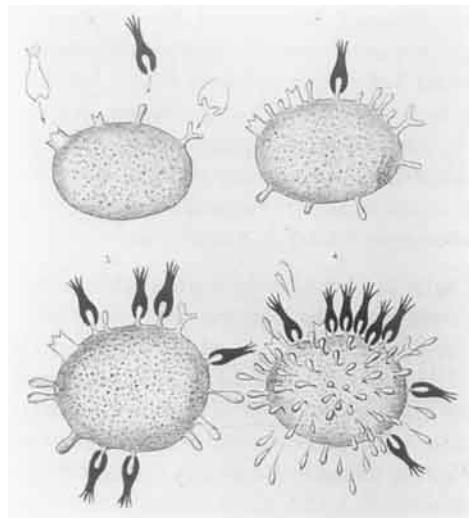


Abb. 10. Ehrlichs Seitenkettentheorie zur Erklärung der Immunreaktion in einer Darstellung von 1900 [47].

von „Seitenketten“, die Toxine im Sinne einer Schlüssel-Schloß-Wechselwirkung binden; dies löst eine starke Vermehrung dieser Seitenketten aus, die die Zelle abstoßt und die so in den Blutstrom gelangen. Bei den Krankheiten, die zu dauernder Immunität führen, sind so viele freie „Seitenketten“ (Antikörper) im Blut, daß nennenswerte Fixationen von Toxinen an die Zelle nicht erfolgen können.

Das Konzept der Schlüssel-Schloß-Komplementarität fiel auch in der Embryologie auf fruchtbaren Boden, wo es 1914 Lillie verwendete, um das Erkennen zwischen Spermium und Eizelle zu beschreiben^[48]. Seine Ideen faßte er in einem bis in kleinste Detail ausgearbeiteten Schlüssel-Schloß-Diagramm (Abb. 11) zusammen – ein reichlich riskantes Unterfangen im Hinblick auf die wenigen zum damaligen Zeitpunkt verfügbaren, experimentell gesicherten Befunde.

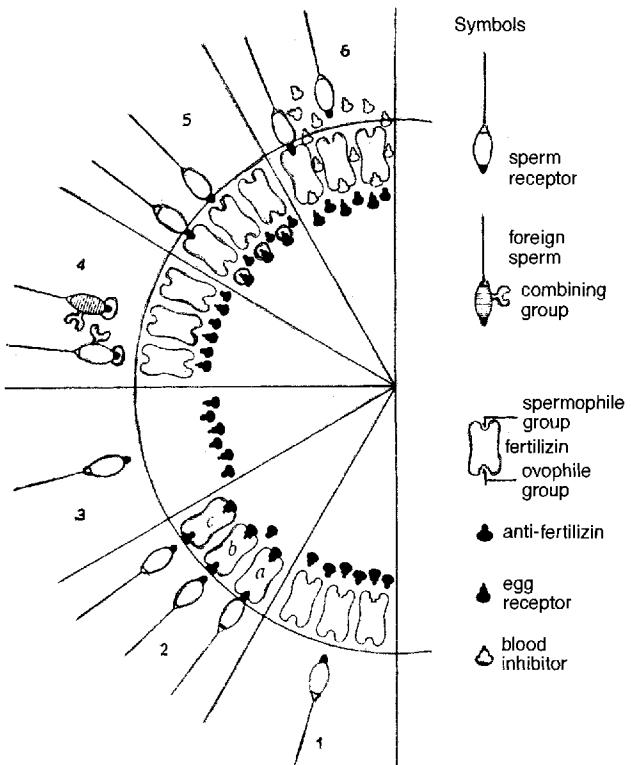


Abb. 11. Lillies Theorie der Befruchtung von 1914 [48]: Segment 1 zeigt die Situation vor der Befruchtung, in Segment 2 bindet das Spermium an die spermophile Gruppe eines hypothetischen „Fertilizins“, wodurch die otophile Gruppe aktiviert und an den Ei-Rezeptor gebunden wird. Antifertilizin-Moleküle besetzen dann diese Bindungsstellen, um weitere Befruchtung auszuschließen. Die weiteren Segmente beziehen sich auf Überlegungen, deren Diskussion hier entbehrlich ist.

Ehrlich übertrug das Konzept der Stereokomplementarität aus dem Bereich chemischer Reaktionen in Lösung auf Reaktionen an der Zelloberfläche, während Lillie und andere^[49] es auf Zell-Zell-Wechselwirkungen ausdehnten. So sahen die ersten beiden Jahrzehnte nach Fischers Schlüssel-Schloß-Analogie einen reichlich unkontrollierten Wildwuchs aus der Chemie heraus in essentielle Bereiche der Medizin und Biologie, und die Ideen wurden entlang des Weges immer spekulativer.

Der nun größere zeitliche Abstand entzerrt manche Perspektiven. Beide Theorien hatten nur insoweit Bestand, als sie in sehr verallgemeinerter Form die Zusammenhänge erkennen lassen und daraus resultierende Forschungsaktivitäten konkretisieren. Dort aber, wo sie zu sehr ins Detail geführt wurden, haben sie sich als falsch erwiesen. Dabei war der Boden wissenschaftlich gesicherter Tatsachen zu weit verlassen worden; es war versucht worden, Phänomene zu erklären, die viel zu komplex waren, als daß sie sich zu jener Zeit grundlegendem Verständnis oder einer sinnvollen Deutung erschlossen hätten.

Im Gegensatz zu diesen Theorien von Ehrlich, Lillie und anderen^[49] hat Fischers Schlüssel-Schloß-Analogie auch hundert Jahre später noch ihren Platz in den Annalen der Wissenschaft als ein außerordentlich fruchtbares Konzept – vielleicht gerade weil sie in ihren Details nicht spezifiziert und in ihren Folgerungen nicht ausgeschöpft wurde. Denn so blieb genügend Spielraum für die Vorstellungen von Chemikern ebenso wie von Biologen und Medizinern.

Fischer hatte ein untrügliches Gespür für wichtige Forschungsbereiche der Organischen Chemie und brachte unüber-

troffene Kreativität in die Konzeption von Experimenten und deren souveräne Ausführung ein. Der wohl markanteste Charakterzug seiner naturwissenschaftlichen Wesensart ist jedoch die ausgeprägte Abneigung gegen jede Art von Spekulation. Seine großen Erfolge bestechen gerade dadurch, daß sie mit einem Minimum an theoretischen Voraussetzungen auskommen und ihr Ziel durch klare, folgerichtige Anwendung dieser wenigen theoretischen Vorgaben in geistreich ersonnenen und kunstvoll ausgeführten Experimenten erreichen.

Zwei Beispiele mögen diesen Wesenszug näher belegen. In einem Brief an T. W. Richards^[50] über die um 1912 kontrovers diskutierte Walden-Umkehr – Fischer hatte wesentliche experimentelle Beiträge zu diesem Thema geliefert^[51] – schreibt er:

„Ich selbst habe an theoretischen Dingen nicht so viel Vergnügen. Die Beschäftigung mit der Walden'schen Umkehrung war für mich eher eine Abschweifung und Erholung nach der langjährigen Proteinarbeit. Jetzt haben sich übrigens so viele beschränkte Köpfe auf diese Frage gestürzt, daß einem der Genuß daran ganz verdorben werden kann.“

Das zweite Beispiel bezieht sich auf die um 1914 immer noch offene Frage zur Ringgröße von Fructose und Glucose im Rohrzucker und zur Art der Verknüpfung der beiden Zucker (Formulierungen siehe Abb. 12). Fischer gibt klar seine Einstellung^[52], die in dieser Form sicherlich auch auf die Schlüssel-Schloß-Analogie anwendbar ist:

„Über die Art, wie der Fructoserest im Rohrzucker gebunden ist, wissen wir nichts Bestimmtes, sodaß hier der Spekulation noch viel Spielraum gelassen ist. Ich verzichte aber gerne darauf, ihn zu benutzen.“



Abb. 13. Emil Fischer um die Jahrhundertwende.

Das Schlußwort dieser Würdigung einer der herausragenden Gestalten unserer Wissenschaft (Abb. 13, 14) und ihrer Schlüssel-Schloß-Analogie zur Beschreibung der Enzym-Substrat-Wechselwirkung, wodurch sie die Wechselbeziehungen von Chemie, Biologie und Medizin maßgeblich beeinflußte, sei Fischer selbst gegeben. In seiner am 18. Oktober 1907 an der University of London gehaltenen Faraday Lecture^[45] bringt er seine Überzeugung zum Ausdruck, daß man theoretische Überlegungen nur insoweit anstellen sollte, als sie auf beobachteten Tatsachen beruhen:

„Für die Ausbildung der experimentellen Methoden und der Theorien war im vorigen Jahrhundert die Lösung der Organischen Chemie von der Biologie nötig. Mit dem heutigen analytischen und synthetischen Rüstzeug kann die Chemie diese Gemeinschaft wieder erneuern, zu ihrer eigenen Ehre und zum Nutzen der Biologie. Denn die Aussicht, einen besseren Einblick in die wunderbaren Stoffwechselvorgänge des tierischen und pflanzlichen Lebens zu gewinnen, wird die Organische Chemie und die Biologie dazu führen, mit gemeinsamer Zielsetzung zusammenzuarbeiten.“

Um auf diesem schwierigen Felde Irrtümer möglichst zu vermeiden und uns vor übertriebenen Hoffnungen mit dem unausbleiblichen Gefolge von Enttäuschungen zu schützen, können wir nichts Besseres tun, als dem großen Vorbilde Faradays nachzueifern, der stets ohne vorgefaßte Meinung in feinfühlender Weise den Erscheinungen folgte und auch in seinen theoretischen Vorstellungen nur sinnlich wahrnehmbare Tatsachen ausdrücken wollte.“

Diese Zurückhaltung in der Interpretation experimenteller Befunde ist in unserer Wissenschaft heute ebenso angebracht wie vor einhundert Jahren; in der sich in einer besonders aktiven Entwicklungsphase befindlichen Erforschung molekularer Erkennungsprozesse ist sie wohl gar unumgänglich, um zu erkennen, wie weit wir heute in unseren Erklärungsversuchen gehen sollten und was den nächsten hundert Jahren zu überlassen ist.

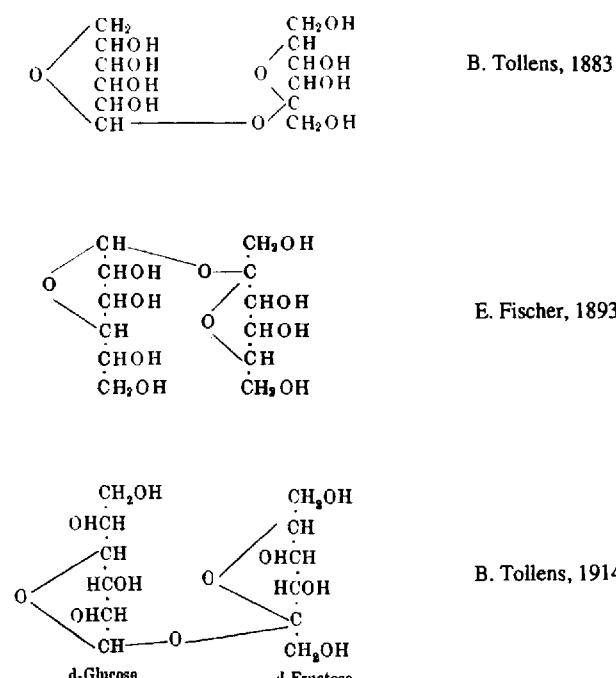


Abb. 12. Konstitutionsformeln für Saccharose von Tollens [53, 55] und Fischer [54].



Abb. 14. Emil Fischer um 1910 in seinem Laboratorium (Friedrich-Wilhelm-Universität Berlin, Hessische Straße) [6].

- [1] R. Willstätter, *Aus meinem Leben*, Verlag Chemie, Weinheim, 1973, S. 324.
- [2] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985–2993.
- [3] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1875**, *8*, 589–599; G. B. Kauffman, R. P. Ciula, *J. Chem. Educ.* **1977**, *54*, 295.
- [4] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 579–584.
- [5] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 297–311; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 297–311.
- [6] a) Das Original und zahlreiche andere Photographien befinden sich im Emil-Fischer-Nachlaß der Bancroft Library. Der wissenschaftliche Nachlaß Emil Fischers besteht aus 34 Kartons an Material: Labornotizen, Manuskripte, unter anderem Entwürfe zur Autobiographie *Aus meinem Leben*, und ca. 3000 Briefe, die Fischer während seiner 40jährigen wissenschaftlichen Karriere erreichten, z.B. 157 Briefe aus den Jahren 1889–1915 von seinem Lehrer und Freund A. von Baeyer, andere von F. Beilstein (11), A. Hantsch (56), F. Haber (35), J. H. van't Hoff (31), A. W. von Hofmann (5), A. von Kekulé (6), H. Kiliani (16), V. Meyer (46), W. Nernst (67), B. Tollens (20), P. Walden (13), O. Wallach (46) und R. Willstätter (33); Fischers intensive Kontakte zur Industrie dokumentieren 181 Briefe von C. Duisberg (aus den Jahren 1895–1919), von den Farbenfabriken Bayer (271), der BASF (54), Boehringer Mannheim (116), den Farbwerken Hoechst (50) und Merck (33). Der Nachlaß gelangte nach Berkeley durch H. O. L. Fischer (1888–1960 [6b]), Emil Fischers Sohn, der diese Sammlung auf alle Stationen seiner ungewöhnlich kosmopolitischen Karriere mitgenommen hatte: Privatdozent in Berlin, Professor für Pharmazeutische Chemie in Basel, Direktor des Banting Instituts, Toronto, und Professor für Biochemie an der University of California, Berkeley. b) F. W. Lichtenhaler, *Carbohydr. Res.* **1987**, *164*, 1–22.
- [7] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1876**, *9*, 880–891; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1878**, *190*, 184–188.
- [8] E. Fischer, O. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1876**, *9*, 891–900; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1878**, *194*, 242–303; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, *13*, 2204–2207.
- [9] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 637–644, 1905–1915; *ibid.* **1882**, *15*, 29–33, 453–456; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 253–320.
- [10] E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241–2245; E. Fischer, O. Hess, *ibid.* **1884**, *17*, 559–568; E. Fischer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1886**, *236*, 116–126.
- [11] P. A. Roussel, *J. Chem. Educ.* **1953**, *30*, 122–125; B. Robinson, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373–401.
- [12] „Emil Fischers Beweis der Konfiguration von Zuckern: eine Würdigung nach hundert Jahren“: F. W. Lichtenhaler, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1577–1593; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1541–1556.
- [13] E. Fischer, J. Hirschberger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 1805–1809.
- [14] E. Fischer, J. Hirschberger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, *22*, 365–376, 1155–1156.
- [15] E. Fischer, J. Hirschberger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, *22*, 3218–3224.
- [16] R. Gans, W. E. Stone, B. Tollens, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 2148–2152; R. Gans, B. Tollens, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1888**, *249*, 245–257; R. Reiss, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, *22*, 609–613.
- [17] E. Fischer, *Aus meinem Leben*, Springer, Berlin, 1987, S. 18–20 und 70 (Neuauflage der ursprünglichen Fassung von 1922 mit englischem Kommentar von B. Witkop).
- [18] Bild aus dem Gratulationsband für August von Kekulé anlässlich seines 60. Geburtstags am 6. September 1889. Das Originaldokument befindet sich im Kekulé-Teilnachlaß des Instituts für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt.
- [19] E. Fischer, J. Tafel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, *22*, 97–101.
- [20] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 370–394.
- [21] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 2611–2624.
- [22] E. Fischer, J. Hertz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1892**, *25*, 1247–1261.
- [23] E. Fischer, R. Stahel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 528–539.
- [24] E. Fischer, O. Pilotty, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 521–527.
- [25] E. Fischer, F. Passmore, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 2226–2239.
- [26] E. Fischer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, *270*, 64–107.
- [27] a) In den Abbildungen 4 und 5 ist die erst allmählich erkannte Zugehörigkeit der einzelnen Zucker und ihrer Derivate zu D- und L-Reihe bereits angegeben. Hierbei ist hervorzuheben, daß Fischer erst 1890 [27b] die Symbole d und l einführte (vgl. Schema 1 und Abb. 7), und zwar mit einer zunächst auf den Drehsinn bezogenen Bedeutung. Rosanoff brachte 1906 [27c] und Wohl und Freudenberg 1923 [27d] die Verwendung der Symbole d und l auf eine logische, genetische Basis, indem sie die beiden enantiomeren Glycerinaldehyde als Bezugssubstanzen einführten; demnach gehören alle Zucker, die sich durch sukzessive Kiliani-Fischer-Synthesen vom d-Glycerinaldehyd ableiten, der d-Reihe an. Die heute allgemein anerkannte D-/L-Notation [27e] hat sich ab etwa 1940 durchgesetzt. b) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 370–394; c) M. A. Rosanoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1906**, *28*, 114–121; d) A. Wohl, K. Freudenberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1923**, *56*, 309–313; e) Rules of Carbohydrate Nomenclature, No. 4 and 5 in *The Carbohydrates, Vol. II B* (Hrsg.: W. Pigman, D. Horton), Academic Press, New York, 1970, S. 809 ff.
- [28] Neben Lit. [12] existieren weitere einschlägige Darstellungen über Fischers Klärung der relativen Konfigurationen der Zucker, z.B.: „Emil Fischer's Discovery of the Configuration of Glucose“: C. S. Hudson, *J. Chem. Educ.* **1941**, *18*, 353–357; „Emil Fischer and His Contribution to Carbohydrate Chemistry“: K. Freudenberg, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1966**, *21*, 1–38.
- [29] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 3189–3232; Zitat von S. 3228.
- [30] Hans Thierfelder (1858–1930) studierte Medizin an der Universität Rostock, promovierte dort zum Dr. med. (1884), wechselte dann zu Hoppe-Seyler an der Universität Straßburg, wo er 1887 mit einer Arbeit über Chemie und Stoffwechsel der Glucuronsäure habilitierte. Zusammen mit Hoppe-Seyler gab er das *Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse* (6. Auflage, 1893) heraus. 1891 trat er eine Stelle am Hygienischen Institut der Universität Berlin an, was ihn in Kontakt mit Emil Fischer brachte und die gemeinsamen Arbeiten „Über das Verhalten verschiedener Zucker gegen reine Hefen“ [31] induzierte. Ab 1909 war Thierfelder Professor für Physiologische Chemie an der Universität Tübingen. Kurzbiographie: E. Klenk, *Z. Physiol. Chem.* **1931**, *203*, 1–9.
- [31] E. Fischer, H. Thierfelder, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2031–2037.
- [32] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 3479–3483.
- [33] E. Fischer, *Untersuchungen in der Puringruppe (1882–1906)*, Springer, Berlin, 1907.
- [34] E. Fischer, B. Helferich, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, *47*, 210–235.
- [35] E. Fischer, *Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine I (1899–1906)*, Springer, Berlin, 1906; II (1907–1919) (Hrsg.: M. Bergmann), Springer, Berlin, 1923.
- [36] E. Fischer, *Untersuchungen über Depside und Gerbstoffe (1908–1919)*, Springer, Berlin, 1921, 524 Seiten.
- [37] E. Fischer, F. Passmore, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, *22*, 2728–2736; E. Fischer, *ibid.* **1890**, *23*, 2611–2624.
- [38] H. Kiliani, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 3068–3072; **1886**, *19*, 211–227.
- [39] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 2114–2141; Zitat von S. 2134.
- [40] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 3684–3687.
- [41] E. Fischer, Rede, gehalten zur Feier des Stiftungstages der militärärztlichen Bildungsanstalten am 2. August 1894, Verlag A. Hirschwald, Berlin, 1894, 1–36; Zitat von S. 30.
- [42] E. Buchner, R. Rapp, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1897**, *30*, 2668–2678.
- [43] a) Fischer verlagerte von etwa 1896 an seine Hauptforschungsaktivitäten auf die systematische Erschließung von Peptiden [35], Purinen [33] und Gerbstoffen [36], ohne jedoch sein besonderes Interesse an Zuckern und ihrem Verhalten gegenüber Enzymen aufzugeben [43b]. Von seinen beiden letzten Veröffentlichungen [43c], eingegangen in der Redaktion von Hoppe-Seyler's *Z. Physiol. Chem.*

- Chem.* am 14. Juli 1919, Fischers Todestag, trägt die erste den Titel „Einfluß der Struktur der β -Glukoside auf die Wirkung des Emulsins“. b) E. Fischer, *Untersuchungen über Kohlenhydrate und Fermente II* (1908–1919), Springer, Berlin, 1922, 543 Seiten; c) E. Fischer, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1919**, 107, 176–202; *ibid.* **1919**, 108, 3–8.
- [44] *Nobel Lectures Including Presentation Speeches and Laureates Biographies, Chemistry, 1901–1921* (Hrsg.: Nobel Foundation), Elsevier, Amsterdam, 1966, S. 15–39.
- [45] Faraday Lecture on „Synthetical Chemistry in its Relation to Biology“: E. Fischer, *J. Chem. Soc. (London)* **1907**, 91, 1747–1765. Die deutsche Fassung trägt den Titel „Organische Chemie und Biologie“ und wurde als Broschüre gedruckt, Springer, Berlin, 2. Aufl., 1912, 28 Seiten.
- [46] „Bedeutung der Stereochemie für die Physiologie“: E. Fischer, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1898**, 26, 60–87; Zitat von S. 82/83.
- [47] „On Immunity, with Special Reference to Cell Life“: P. Ehrlich, *Proc. R. Soc. London*, **1900**, 66, 424–448; Zitat von S. 433.
- [48] „The Mechanism of Fertilization in *Arbacia*“: F. R. Lillie, *J. Exp. Zool.* **1914**, 16, 523–590.
- [49] „Intellectual Traditions in the Life Sciences: Stereocomplementarity“: S. E. Gilbert, J. P. Greenberg, *Persp. Biol. Med.* **1984**, 28, 18–34.
- [50] Aus einem Brief an Theodore William Richards (1868–1928), Professor an der Harvard University, vom 11. November 1912. Richards hatte bei W. Ostwald in Leipzig ein Postdoc-Jahr verbracht und hatte 1907 im Fischerschen Institut eine Gastprofessur inne. Im Emil-Fischer-Nachlaß der Bancroft Library, Berkeley, befinden sich 39 Briefe von Richards aus den Jahren 1905–1915 (Originale) und Fischers Antworten (in Kopie).
- [51] E. Fischer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1911**, 381, 123–141; *ibid.* **1911**, 386, 374–386; *ibid.* **1912**, 350–362.
- [52] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, 47, 1980–1989; Zitat von S. 1984.
- [53] B. Töllens, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 921–924; Formel auf S. 923.
- [54] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 2400–2412; Formel auf S. 2405.
- [55] B. Töllens, *Kurzes Handbuch der Kohlenhydrate*, J. A. Barth Verlag, Leipzig, **1914**, S. 363.

Neu in der „Angewandten“ ab 1995: Keywords

Ab Januar 1995 sollen zu jedem Beitrag Keywords gedruckt werden, die dann auch die Basis für das Stichwortjahresregister bilden. Autoren werden gebeten, ab sofort ihre Manuskripte mit Keywords (zwischen Haupttext und Literaturverzeichnis) zu versehen und dabei folgende Punkte zu beachten:

1. Die Jahresregister in den Dezemberheften der vergangenen Jahre geben einen Eindruck von der Art der verwendeten Stichwörter.
2. Es sollten maximal fünf Keywords sein, darunter möglichst mehr allgemeine als spezielle (z. B. 2 + 1).
3. Bitte keine „Komma-Versionen“ verwenden, d. h. „chemische Sensoren“, nicht „Sensoren, chemisch“ als Stichwort.
4. Bitte „... verbindungen“ in Kombination mit Elementnamen verwenden, also „Eisenverbindungen“, „Bromverbindungen“ und nicht „Eisenkomplexe“.
5. Bitte Komplexe nach dem koordinierenden Atom („Komplexe mit Stickstoffliganden“) oder nach der koordinierenden Verbindung („Arenkomplexe“, „Carbenkomplexe“) klassifizieren, wenn die Eintragung unter dem Elementnamen nicht als ausreichend erachtet wird.

Die Redaktion wird sich bemühen, ein möglichst einheitlich gestaltetes Jahresregister sicherzustellen.