

Emil Fischer: unerreichter Klassiker, Meister der organisch-chemischen Forschung und genialer Wegbereiter der biologischen Chemie

Horst Kunz*

Auch wenn man im Leben durch den Beruf das Glück hat, viele bedeutende Naturwissenschaftler und Chemiker zu treffen, erfüllt es einen mit Ehrfurcht, wenn der Name Emil Fischer fällt (Abbildung 1). Diese Ehrfurcht und Bewunderung verstärkt sich um so mehr, je näher man sich mit dem wissenschaftlichen Lebenswerk dieses begnadeten Naturforschers befasst. In diesem Jahr, 2002, gibt es mehrfachen Anlass, sich der Pionierleistungen Emil Fischers zu erinnern. Auf den 9. Oktober fällt sein 150. Geburtstag, und in diesem Jahr wird es 100 Jahre her sein, dass Emil Fischer den



Abbildung 1. Porträtaufnahme Emil Fischers (Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags aus Lit. [2]).

[*] Prof. Dr. H. Kunz
Institut für Organische Chemie der Universität Mainz
Duesbergweg 10–14, 55128 Mainz (Deutschland)
Fax: (+49) 6131-39-24786
E-mail: hokunz@mail.uni-mainz.de

Nobelpreis für Chemie von der Königlichen Akademie der Wissenschaften in Stockholm empfing.

Die wissenschaftlichen Leistungen Emil Fischers haben gleich mehrere Gebiete der Chemie geprägt, und sie sind auch heute noch von grundlegender Bedeutung und Ausstrahlung. Am Anfang seines studentischen und beruflichen Werdegangs, in den siebziger Jahren des 19. Jahrhunderts, stand die damals faszinierende Chemie der organischen Farbstoffe. Mit seiner ersten großen Entdeckung, dem Phenylhydrazin, eröffnete er in der Indolsynthese der Heterocyclenchemie neue Wege. Mit seinen Untersuchungen über Coffein, Harnsäure und andere Purine betrat er das Gebiet der Naturstoffchemie, die er mit seinen fundamentalen Arbeiten über die Kohlenhydrate, basierend auf deren Reaktionen mit Phenylhydrazin, sowie über Peptide und Proteine zur ersten großen Blüte brachte, deren Ergebnisse bis heute gültige Grundlagen bilden. Berücksichtigt man ferner, dass Emil Fischer Pionierarbeiten über Synthesen von Gerbstoffen und Fetten geleistet hat und eine Vorstellung vom Bau der Nucleinsäuren geben konnte, dass er mit Heinrich Kiliani zum Begründer der stereoselektiven Synthese wurde, dass er die stereochemische Nomenklatur und Strukturzuordnung einführte und mit seinen Arbeiten über Enzyme aus Bierhefe und Bittermandeln zum Begründer der Biochemie wurde, dann leuchtet ein, dass Emil Fischer „bis zum heutigen Tag als das größte Genie der organischen Chemie gilt“.^[1]

Stauend fragt man sich, wie ein einzelner Wissenschaftler solch ein gewaltiges Lebenswerk vollbringen konnte. Die hauptsächlichen Grundlagen sind natürlich in Emil Fischers Begabungen zu suchen. Aber um ein solches Talent zur vollen Entwicklung und Wirkung kommen zu lassen, müssen auch das familiäre und berufliche Umfeld und die gesellschaftlichen Faktoren in der zweiten Hälfte des 19. sowie zu Beginn des 20. Jahrhunderts in Deutschland entschieden fördernde Einflüsse ausgeübt haben. Es ist gar nicht selbstverständlich, dass in diesem Punkt die von An- und Verkündigungen überladene Gegenwart einen Vergleich mit dem allgemein als reaktionär eingestuften Wilhelminischen Kaiserreich aushält.

Geboren wurde Emil Fischer^[2] am 9. Oktober 1852 in Euskirchen, ca. 30 km westlich von Bonn, als jüngstes von acht Kindern von Laurenz Fischer und seiner Frau Julie, geb. Poensgen. Zwei der Geschwister waren schon vorher gestorben; so wuchs Emil Fischer mit fünf älteren Schwestern auf. Um deren Erziehungskünsten gelegentlich zu entgehen, zog

er sich mit Erlaubnis der Eltern immer wieder für einige Tage in das von der Familie seines Onkels August Fischer bewohnte Nachbarhaus zurück, in dem es fünf Söhne und eine Tochter gab. Einer der Vettern, Otto Fischer, sollte später ebenfalls Chemiker werden und mit ihm die Struktur der Rosanilin-Farbstoffe als Triphenylmethan-Derivate klären.^[3] Aus Emil Fischers Lebenserinnerungen^[2] entnimmt man, dass er in einer lebhaften Großfamilie rheinischer Protestanten aufwuchs und eine „überaus glückliche Jugend“ verlebte. Die harmonischen Beziehungen in der verzweigten Fischer-Familie haben dem Jungen manche Anregung für seinen späteren Berufsweg gegeben. Besonders prägend war natürlich der Einfluss seiner Eltern, deren Persönlichkeit Emil Fischer liebevoll schildert. Wiewohl „in Charakter, Anschauungen und Neigungen“ wesentlich verschieden, haben sie eine „sehr glückliche Ehe“ geführt. Man gewinnt das Bild, dass sich ihre hohen, aber unterschiedlichen Talente in der großen Veranlagung des Sohnes auf das Beste ergänzen.

Der Vater Laurenz Fischer betrieb mit zweien seiner Brüder ein florierendes Handelshaus zunächst in Flamersheim, dann in Euskirchen, wobei seine Brüder „mit allergrößter Sorgfalt“ Kontor und Lagerräume führten, während er mit Unternehmungslust, Tatkraft und großem Erfolg die Außenbeziehungen der Firma Gebrüder Fischer betrieb. Seinem Unternehmergeist entsprang auch der Erwerb einer kleinen Wollspinnerei in der Nachbargemeinde Wisskirchen. Teerfarben waren damals kaum bekannt, und das Färben mit den Naturfarben Indigo, Gelb- und Blauholz erwies sich als schwer reproduzierbare Kunst. Vater Laurenz, „der von jeher die Selbsthilfe hoch eingeschätzt hatte“, legte daher in Euskirchen eine kleine Versuchsfärberei an. Aus diesen Erfahrungen wuchs nicht nur seine Achtung vor der Chemie, sondern entsprang zugleich eine Anregung für Emil und seinen Vetter Otto Fischer für deren spätere Berufswahl. Diese wurde noch verstärkt, als sich Vater Laurenz an einer Zementfabrik bei Bonn beteiligte, die von dem Chemiker Dr. Bleibtreu, einem Schüler August Wilhelm von Hofmanns, geleitet wurde, der dem jungen Emil Fischer immer wieder zuredete, Chemiker zu werden.

Als der tatendurstige Vater sich in den 60er Jahren entscheidend an der Gründung einer Brauerei in Dortmund beteiligte, ergaben sich weitere Anstöße für Emil Fischer, die er in seinem späteren Berufsleben als Chemiker aufgriff. So hörte er in seinen Jahren in München von den Lindeschen Kühlmaschinen, deren Einführung zur Kellerkühlung er in der Brauerei seines Vaters in die Wege leitete. Wenig später, als er zur Vervollkommnung seiner analytischen Kenntnisse zum zweiten Mal an der Universität Straßburg weilte, lernte er Louis Pasteurs Buch „Études sur la bière“ kennen. Bei dessen Lektüre erfuhr er, dass Verunreinigungen von Bierhefe durch andere Mikroorganismen nachteilig auf die Beschaffenheit des Biers wirken. Als er seinen Vater davon unterrichtete, bat dieser ihn, die Sache sofort für die Brauerei genauer zu studieren. So führte Emil Fischer mit einem Mikroskop und mithilfe der Straßburger Biologen Fitz und de Bary Studien über Spalt-, Schimmel- und Sprosspilze durch, die in der Dortmunder Brauerei die Einführung der mikroskopischen Reinheitskontrolle der Brauereife zu Folge hatten, ihm selbst aber später bei seinen Arbeiten über die

Zucker und die diese umsetzenden Enzyme sehr zustatten kamen.

Der kühne Unternehmergeist des Vaters, den zugleich „eine große Heiterkeit des Gemüts“ auszeichnete, war dem jungen Emil nicht nur Vorbild, er spiegelt sich auch in seinen für die Wissenschaft so wichtigen eigenen Wesenszügen wider. Seine Mutter, die der Familie eines Eisenfabrikanten in einem Eifeltal entstammte, beschreibt Emil Fischer als sehr kluge, wissensdurstige Frau.^[2] Ihre Vorfahren haben dort über Jahrhunderte als Erzeuger von Eisen und Eisenwaren gewirkt. Emil Fischer nahm selbst an, dass er von ihnen die Freude an chemischen und technischen Prozessen geerbt hat. Seine Mutter erfuhr ihre Erziehung zum Teil in der evangelischen Herrnhuter Gemeinde in Neuwied. Daher stammte wohl ihre tiefe Religiosität. Sie war ernster als der Vater, konnte aber über dessen Späße herzlich lachen. „Nur wo sie rohen oder gemeinen Äußerungen begegnete, gab sie ihrer Entrüstung so deutlich Ausdruck, daß jedermann in ihrer Gegenwart gezwungen war, sich anständig zu benehmen.“^[2] In ihren politischen Anschauungen ist sie offenbar sehr selbstständig gewesen. Als in den Jahren 1863/64 die Auseinandersetzung zwischen der preußischen Regierung und dem Abgeordnetenhaus tobte und der Vater wie fast alle Rheinländer zur Oppositionspartei gehörte, stand sie auf Seiten Bismarcks. Sie machte dem Vater „in ihren politischen Urteilen so lebhaft Opposition, daß er sie scherzhaft ‚Frau Bismarck‘ nannte“. Sie hat ihres Sohnes Neigungen zu wissenschaftlichen Studien stets gefördert, und man kann annehmen, dass Emil Fischer von ihrer Seite nicht nur das Interesse an naturwissenschaftlichen Vorgängen und Experimenten, sondern auch Tiefgründigkeit, Fähigkeit zur analytischen Schärfe und Mut zum unabhängigen Urteil in die Wiege gelegt bekommen hat. Zusammen mit dem Aufbruchgeist, der Energie und der Entschlusskraft des Vaters waren dies offenbar die besten Anlagen, die es dem jungen Emil Fischer gestatteten, in den damals noch riesigen, unbekannten Urwald der chemischen Wissenschaften entscheidende Schneisen der Enträtselung zu schlagen.

Diese Fähigkeiten zeigten sich schon in der Schulzeit, die für Emil Fischer am Tage nach seinem fünften Geburtstag begann. Bis zum 9. Lebensjahr unterrichtete ihn in einer Privatschule, die sein Vater für die Kinder der wenigen protestantischen Familien in seiner Heimatstadt gegründet hatte, ein ausgezeichnete Lehrer, Herr Vierkötter. Obwohl Kinder im Alter von 5 bis 14 Jahren in einem Raum zu unterrichten waren, verstand dieser Lehrer es nicht nur, alle Elementarfächer gründlich zu behandeln, sondern auch die begabteren Schüler und Schülerinnen z.B. in die euklidische Mathematik einzuführen. So fiel dem jungen Emil der Übertritt in die höhere Bürgerschule in Euskirchen leicht, und das gilt später auch für das Gymnasium.

Die ersten beiden Jahre der Gymnasialzeit verbrachte er zusammen mit seinem Vetter Ernst Fischer im hessischen Wetzlar, wo er wieder einen ausgezeichneten Unterricht in Mathematik erfuhr. Die Zeit in Wetzlar hatte für die beiden jungen Fischers Züge eines vorweggenommenen Studentenlebens, gefüllt mit Musizieren und Geselligkeit. Emil Fischer vermutete, dass der Grund zu seiner „späteren Magenkrankheit“ schon damals durch Unmäßigkeit im Rauchen und

Trinken gelegt worden“ sei. Die beiden letzten Jahre der Schulzeit verbrachte er auf dem Gymnasium in Bonn. Er ist „stets ein außergewöhnlich begabter und guter Schüler gewesen, auch in Fächern, die nicht seiner besonderen Neigung entsprachen, unterstützt durch ein ausgezeichnetes Gedächtnis, das ihm bis in sein Alter treu blieb“.^[4] Im Frühjahr 1869 erhielt er das Reifezeugnis als *primus omnium*.

Emil Fischers besonderes Interesse galt Physik und Mathematik. Dennoch kam er zunächst dem Wunsch des Vaters entgegen, zur Vorbereitung für den späteren Eintritt in das väterliche Unternehmen eine Kaufmannslehre im Holzgeschäft seines Schwagers in Rheydt zu beginnen. Die Tätigkeit vermochte ihn jedoch nicht zu fesseln, sodass er nebenher Privatunterricht in Chemie nahm und in einem leerstehenden Zimmer des Geschäftsgebäudes ein winziges Labor einrichtete. Die von ihm darin unternommenen Versuche „endigten mit einigem Gestank oder beschmutzten, verbrannten Fingern und wurden dem Geschäftsinhaber wegen der Feuergefahr recht unbequem“.^[2] So wurde denn dieser Versuch, Emil Fischer zum Kaufmann zu machen, abgebrochen, und der Vater willigte ein, vielleicht auch wegen der eigenen Erfahrungen in der Färberei der Wollspinnerei, dass der Sohn zwar nicht Physik und Mathematik, so doch Chemie studieren durfte.

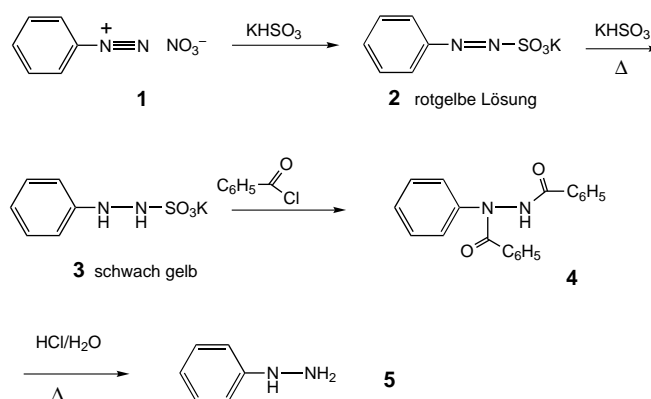
Ab dem Sommersemester 1871 studierte Emil Fischer drei Semester an der Universität Bonn, wo er Vorlesungen in Botanik, Physik und Chemie hörte. Die letzteren, von Kekulé gehalten, beeindruckten ihn besonders. Das analytische Praktikum war allerdings altmodisch in Einrichtung und Durchführung. Der Gebrauch der Wasserstrahlpumpe, von Bunsen längst eingeführt, war unbekannt. Als ein Niederschlag aus Eisen- und Aluminiumhydroxid sich so gar nicht filtrieren und waschen lassen wollte, war Emil Fischer nahe daran, doch noch von der Chemie auf die Physik, seine alte Vorliebe, umzusteigen, wäre da nicht sein Vetter Ernst Fischer, nun Medizinstudent in Bonn, gewesen. Dieser schlug ihm vor, das Institut zu wechseln. Dem Wechsel schloss sich der andere Vetter, Otto Fischer, an, der ebenfalls mit dem Chemiestudium begonnen hatte.

Mehr durch Zufall fiel die Wahl auf Straßburg im Elsass, was Emil Fischer als rechtes Glück ansah, denn so kamen beide Vettern im Herbst 1872 in das Laboratorium von Adolf von Baeyer. Bei ihm, sowie bei Friedrich Rose im modernen analytischen Praktikum, erfuhren die beiden Fischer eine faszinierende Einführung in die chemische Experimentierkunst und das, was über die dahinter wohnenden theoretischen Zusammenhänge bekannt war. Mit großem Respekt unterstreicht Emil Fischer vielfach den prägenden Einfluss, den Adolf von Baeyer auf ihn und die jungen Chemiker ausübte.^[2] Die offene und ungezwungene Atmosphäre der nach dem Krieg 1871/72 eben erst ins Leben gerufenen Universität wirkten ebenfalls anziehend, wie auch das gesellige Leben in Straßburg, wo Emil Fischer sich bei dem „verständigen Wirte“ des Badischen Hofes ein stattliches Fass ausgezeichneten Burgunders reservieren ließ.

In dem wohlorganisierten chemischen Institut, in dem von Baeyer einen wirksamen Unterricht organisiert hatte und sich selbst um die Studenten der Anfangssemester kümmerte, war Rose dafür verantwortlich, dass die Studenten die Methoden

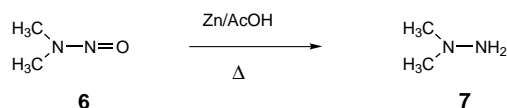
der quantitativen Analyse intensiv erlernten. Emil Fischer wurde ein brillanter Analytiker und endgültig für die chemische Wissenschaft gewonnen. Bereits nach weniger als einem Jahr kam er in die organische Abteilung, wo er mit Untersuchungen zur Reduktion von Mellitsäure aus Honigstein (Mellit) seine Doktorarbeit anfertigen sollte. Dieses Vorhaben wurde jedoch jäh unterbrochen, weil unter dem Experimentator, der eine große Stöpselflasche mit Reduktionsprodukt und ca. 25 kg Quecksilber trug, eine Planke des morschen Bodens barst, wodurch der kostbare Schatz in den Fugen des zerklüfteten Holzbodens verschwand.^[5] Daraufhin änderte von Baeyer das Thema und ließ Emil Fischer die Struktur von Fluorescein und anderen Phthaleinen aufklären, was ihm auch bis auf die Zuordnung einiger Substituentenpositionen gelang. So wurde Emil Fischer 1874 in Straßburg promoviert.

Adolf von Baeyer, der die große Begabung seines Schülers erkannt hatte, ernannte ihn zum Assistenten im organisch-chemischen Praktikum. Bei der Betreuung eines Praktikanten, der Benzidin diazotieren sollte, machte Emil Fischer seine erste große Entdeckung. Der Praktikant hatte bei der Umsetzung des Benzidins mit Salpetersäure immer ein verunreinigtes Produkt erhalten, was Emil Fischer auch nicht besser gelang, als er den Versuch selbst wiederholte. Daher setzte er dem Reaktionsgemisch zur Unterdrückung der oxidierenden Wirkung der Salpetersäure Natriumsulfit zu, woraufhin ein Niederschlag ausfiel.^[6] Bei der Wiederholung dieser Reaktion an Anilin, das in das Phenylhydrazoniumsalz **1** überführt worden war, gelang Emil Fischer durch Umsetzung mit Kaliumhydrogensulfit erstmals die Synthese von Phenylhydrazin (Schema 1).^[7]



Schema 1. Synthese von Phenylhydrazin (**5**).

Es war dies die erste Verbindung dieser Klasse („für die ich [Emil Fischer] den Namen Hydrazinverbindungen in Vorschlag bringe“), die ihrem Erfinder noch ruhmreiche Forschungsergebnisse erschließen sollte. Es sei vermerkt, dass Emil Fischer noch im selben Jahr die 1,1-disubstituierten Hydrazine beschrieb.^[8] So erhielt er aus Dimethylnitrosamin (**6**) durch Kochen mit Zink in Eisessig („bis der intensive Geruch des Nitrosokörpers verschwunden war“) das 1,1-Dimethylhydrazin (Schema 2).



Schema 2. Synthese von 1,1-Dimethylhydrazin (7).

Im Jahre 1875 folgte Adolf von Baeyer dem Ruf, an der Universität München die Nachfolge von Justus von Liebig anzutreten. Nach orientierenden Besuchen in Tübingen und Stuttgart entschloss sich Emil Fischer (Abbildung 2), seinem

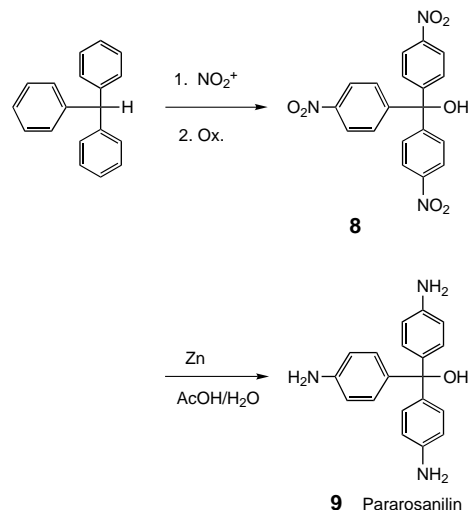


Abbildung 2. Emil Fischer in seiner Münchener Zeit (Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags aus Lit. [2]).

Lehrer zu folgen, wobei eine Führung durch einige „originelle Wirtshäuser“, die Baeyer Emil und dessen Vetter Ernst Fischer, dem Mediziner, angedeihen ließ, zu diesem Entschluss beigetragen haben soll. In den Baeyerschen Laboratorien in München setzte Emil Fischer die Untersuchungen über die Hydrazine fort. Die Ergebnisse begründeten seine Habilitation 1876, und im Herbst desselben Jahres konnte er diese Chemie zusammenfassend auf der Tagung der Deutschen Naturforscher und Ärzte in Hamburg unter Vorsitz von Ladenburg (bekannt durch seine Synthese von racemischem Coniin) vortragen.

Nach einem „Trainingssemester“ in analytischer Chemie bei Rose in Straßburg, wo Emil Fischer auch die schon erwähnten mikroskopischen Studien an der Bierhefe vornahm, wurde er 1879 Extraordinarius und Leiter der analytischen Abteilung in München. Zu seinen Mitstreitern bei Baeyer gehörten u.a. Wilhelm Koenigs (der später die Koenigs-Knorr-Glycosidsynthese publizieren sollte^[9]) und Siegmund Gabriel (nach dem die Gabriel-Synthese von Aminen benannt wurde), die Abende beim Bier mit einem Feuerwerk von Witzen zu verzieren verstanden. Nach Mün-

chen kam schließlich auch der Vetter Otto Fischer, mit dem Emil Fischer ein neues Arbeitsgebiet in Angriff nahm: die Aufklärung der Struktur der Rosanilin-Farbstoffe, die der Altmeister August Wilhelm von Hofmann durch Oxidation eines Gemisches aus *p*-Toluidin, *o*-Toluidin und Anilin mit Nitrobenzol gewonnen^[10] und für die er eine den „Azo-körpern“ ähnliche Struktur postuliert hatte. Die beiden Fischers konnten unzweideutig zeigen, dass diese Vorstellung unzutreffend war und die Rosanilin-Farbstoffe Triphenylmethan-Derivate sind. Zum Beispiel stellten sie durch Nitrierung von Triphenylmethan, Oxidation des Produkts zu Tris(*p*-nitrophenyl)methanol (8) und dessen Reduktion mit Zink in Essigsäure Pararosanilin (9) her (Schema 3).^[3]



Schema 3. Anhand der Synthese von Pararosanilin (9) konnte Emil Fischer zeigen, dass es sich bei Rosanilin-Farbstoffen um Triphenylmethan-Derivate handelt.

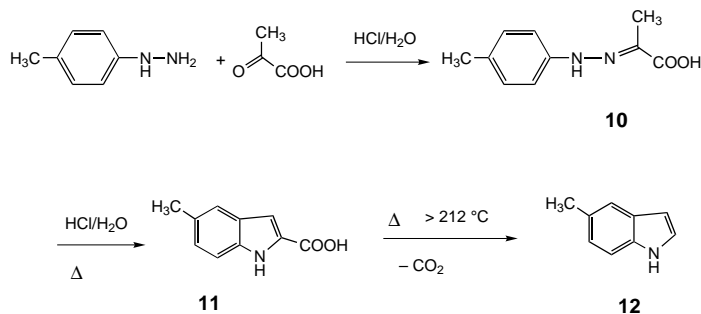
Sie hatten gegenüber der Autorität A. W. von Hofmann recht behalten, was ihre Reputation sicher weiter förderte. So war Emil Fischer durch die Arbeiten über die Hydrazine und die Rosanilin-Farbstoffe bereits in einer Position, in der er 1880 einen Ruf an das Polytechnikum Aachen als Nachfolger von Landolt ablehnen konnte. In München wandte er sich nun der Chemie der Harnstoffderivate und der Strukturaufklärung der Harnsäure zu, einem Gebiet, das von seinem Vorbild Adolf von Baeyer und von Adolph Strecker (bekannt für die Strecker-Aminosäuresynthese) schon vorangetrieben worden war. Allerdings war die Struktur der Harnsäure noch unklar. Ihre Synthese war ebenso wenig gelungen wie die von Coffein, Theobromin und anderen Purin-Derivaten. Harnsäure wurde damals häufig aus Guano gewonnen.

Als Emil Fischer 1882 als Nachfolger von Jacob Volhard auf das Ordinariat für Chemie an der Universität Erlangen berufen wurde, trug Wilhelm Koenigs wohl wegen der vorgenannten Aktivitäten mit einem launigen Guano-Lied zu einer fröhlichen Verabschiedung von Fischer bei. Koenigs und Fischer wohnten damals bei derselben Wirtin und genossen offenbar abends manches Glas Wein zusammen. So schreibt Emil Fischer in seinen Erinnerungen:^[2] „Meine Weinvorräte waren damals nicht ganz gering und es befanden sich darunter einige recht gute Sorten. Beim Umzug nach

Erlangen Ostern 1882 hatte ich der Wirtin den Auftrag gegeben, denselben nachzuschicken. Der Wein kam aber nicht und eine Nachfrage ergab, dass Koenigs ihn mit seinen Freunden ausgetrunken hatte. Statt dessen erschien ein großes Fass Münchner Hofbräu als Ersatz für den verschwundenen Wein. Er wusste genau, dass ich über den Spaß ebenso lachen würde, wie er es im gleichen Fall getan haben würde.“

Erlangen war eine wichtige Station in Emil Fischers Leben, obwohl er dort nur drei Jahre bleiben sollte. Zufällig begegnete er auf der Zugreise seiner späteren Frau Agnes Gerlach, der Tochter des Erlanger Anatomen Joseph von Gerlach. In Erlangen war der gerade erst 30-jährige Ordinarius nun für das gesamte Institut verantwortlich. Auch die große Experimentalvorlesung oblag ihm. Für Emil Fischer charakteristisch ist es, dass er durch kluge Organisation das Studium und die Forschung an dem ihm anvertrauten Institut zu einem hohen Wirkungsgrad zu heben suchte. So stellte er eine Sammlung von Vorschriften für die Herstellung von organischen Verbindungen zusammen, aus der 1887 seine „Anleitung zur Darstellung organischer Präparate“ als eines der ersten Praktikumsbücher hervorging.

Die Forschung konnte in Erlangen bald in voller Intensität betrieben werden, wozu auch Lorenz Knorr (nach dem später die Knorr-Synthese von Pyrrolen benannt wurde) beitrug, der in München zu Fischers Schülern gezählt hatte und ihm nach Erlangen gefolgt war. Die Reaktionen des Phenylhydrazins wurden eingehend studiert, was zur Erfindung der Fischer-Indolsynthese führte: Bei der Reaktion von (*p*-Methylphenyl)hydrazin mit Brenztraubensäure beobachteten Fischer und Jourdan einen mehrstufigen Prozess (Schema 4).^[11]



Schema 4. Die Fischer-Indolsynthese.

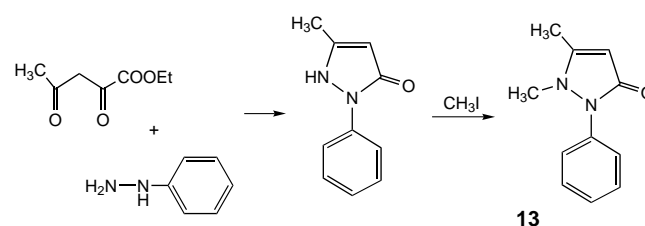
Die Autoren schrieben über die Verbindung **10**: „Sehr merkwürdig ist ihr Verhalten gegen Säuren. Erwärmt man dieselbe in zehnpromzentiger Salzsäure, so färbt sie sich rothgelb und geht in Lösung. Beim stärkeren Erwärmen verschwindet die Färbung und es erfolgt die Abscheidung von farblosen, feinen Nadeln... In der sauren Flüssigkeit sind jetzt beträchtliche Mengen Ammoniak enthalten... Dieser Vorgang ist so merkwürdig, daß wir einstweilen nicht wagen, eine Erklärung desselben zu geben.“ Bereits ein Jahr später enttarnten sie die neue Verbindung als die Indolcarbonsäure **11**,^[12] die beim Erhitzen über ihren Schmelzpunkt zu 5-Methylindol (**12**) decarboxyliert (Schema 4).

Durch Oxidation zu den Isatinen wird die Verknüpfung zu von Baeyer bereits gewonnenen Heterocyclen (den Pseudoisatinen) hergestellt. Eine breite Schneise in das Neuland der

Heterocyclenchemie war geschlagen, auch wenn der Mechanismus der Fischer-Indolsynthese als [3s,3s]-sigmatrope Umlagerung erst nach Formulierung der Woodward-Hoffmann-Regeln^[13] klar werden sollte.

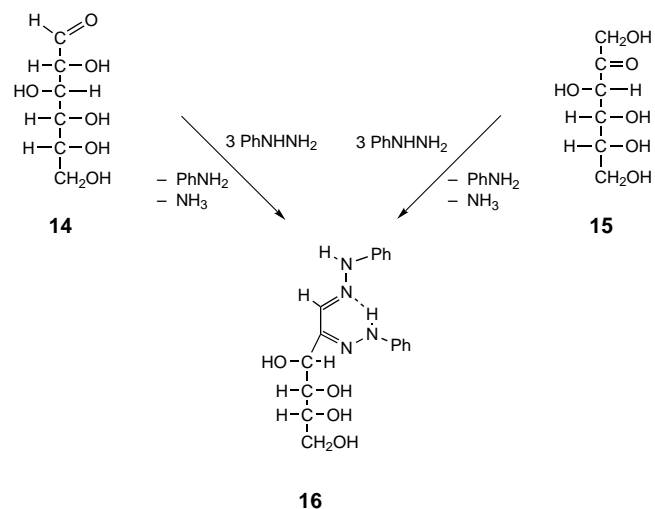
Bei diesen Synthesen hatte Emil Fischer (zusammen mit „Herrn Knoevenagel“) auch Aldehyde und so auch Propionaldehyd eingesetzt. Dies führte zur Bildung von Skatol,^[14] was natürlich die Kleidung des Experimentators entsprechend markierte. So hat denn auch eine entsprechend imprägnierte Lodenjoppe während einer Reise nach Ajaccio die Kontrolle von Emil Fischers Koffer durch den französischen Zoll wirksam verhindert.^[2]

In die fruchtbare Erlanger Zeit fiel auch die Synthese von Antipyrin (**13**), ausgehend von Acetessigester und Phenylhydrazin, durch Lorenz Knorr, Fischers Habilitand (Schema 5).^[15] Eines der ersten synthetischen Arzneimittel war



Schema 5. Synthese von Antipyrin (**13**).

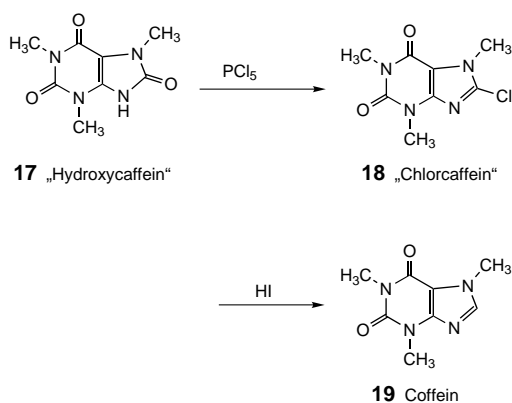
geboren. Phenylhydrazin als Reagens auf Ketone und Aldehyde war von Emil Fischer in breiter Weise untersucht worden.^[16] Im Zuge dieser Studien wurde das Reagens auch mit Zuckern, so Dextrose (=Glucose, **14**) und Lävulose (=Fructose, **15**), umgesetzt.^[17] Mit diesen Reaktionen entdeckte Emil Fischer die Bildung der kristallinen, charakterisierbaren Osazone, was die Overture zu einer seiner olympischen Leistungen für die Organische Chemie werden sollte. Schon in dieser ersten Arbeit beschrieb Fischer nicht nur die Osazone von Galactose, Maltose und Sorbose (die er von Victor Meyer erhielt), sondern er erkannte auch, dass Glucose und Fructose ein identisches Osazon, **16**, ergeben (Schema 6). Dieser Befund sollte ihn in seiner folgenden



Schema 6. Glucose und Fructose ergeben dasselbe Osazon (**16**).

Würzburger Zeit zu seiner brillanten Aufklärung der Stereochemie der Zucker und zur wegweisenden Zuordnung ihrer räumlichen Konfiguration bringen.

In Erlangen erreichte Emil Fischer 1883 die Einladung der Badischen Anilin- und Sodafabrik (BASF), die Nachfolge von Heinrich Caro, der u. a. intensiv über die den Rosanilinen verwandten Rosolsäure-Farbstoffe gearbeitet hatte, als Leiter der Forschung zu übernehmen. Er zog jedoch die „akademische Tätigkeit mit der vollen Freiheit wissenschaftlicher Arbeit“ vor, nahm aber die Einladung zu einem mehrwöchigen Besuch bei der BASF an. Bei dieser Gelegenheit konnte er seine in Erlangen ausgearbeiteten Methylierungen an Harnsäure^[18] in größerem Maßstab ausführen, weil ihm mehrere Kilogramm Schlangensexkremente, aus denen die Harnsäure vornehmlich gewonnen wurde, zur Verfügung gestellt wurden. Die Arbeiten in Erlangen konzentrierten sich auch auf Reaktionen von N-methylierten Harnsäuren **17** mit Phosphorpentachlorid und -pentabromid, wobei u. a. durch Reduktion der Chlorpurine wie **18** mit rauchender Iodwasserstoffsäure die so genannten Purinkörper erhalten wurden, so auch Coffein (**19**; Schema 7).



Schema 7. Studien an N-methylierten Harnsäuren führten zur Synthese von Coffein (**19**).

Bei den zahlreichen Umsetzungen mit den Phosphorchloriden hatte sich Emil Fischer einen so starken Nasen-, Rachen- und Bronchialkatarr zugezogen, dass er die Arbeit im Institut für längere Zeit unterbrechen und Luftkurorte aufsuchen musste; seinem Vetter Otto Fischer wurde zwischenzeitlich vom bayrischen Ministerium die Leitung des Instituts übertragen. Bei einer der Reisen in die Schweiz machte Emil Fischer in einem Bergort in Graubünden die Bekanntschaft mit dem Präsidenten des Schweizer Schulrats.^[2] Offenbar auf dessen Betreiben hin wurde er eingeladen, die Professur für Chemie am Züricher Polytechnikum zu übernehmen, die durch die Berufung von Victor Meyer nach Göttingen vakant wurde. Emil Fischer nahm dieses Angebot mit Rücksicht auf seinen Gesundheitszustand nicht an.

Später, nach Aufenthalt in Korsika und im Schwarzwald, erhielt er die Einladung, die Nachfolge von Johannes Wislicenus in Würzburg anzutreten, der nach Leipzig berufen worden war. Man hatte aber Zweifel hinsichtlich Emil Fischers Gesundheitszustand. Um diesen zu überprüfen, kam der Zoologe Semper (er stammte aus der Familie des

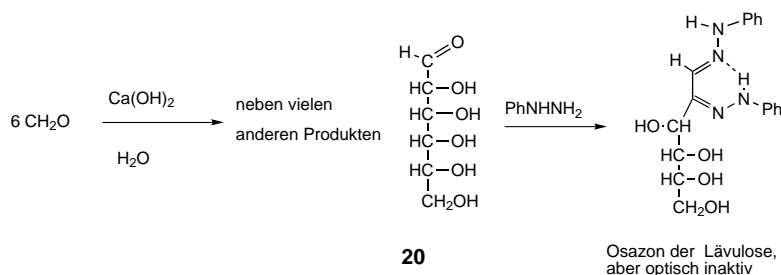
berühmten Architekten Gottfried Semper, des Erbauers der nach ihm benannten Sächsischen Staatsoper in Dresden), zu einem Treffen mit Fischer nach Heidelberg. Emil Fischer beschrieb dieses Treffen wie folgt:^[2] „Semper machte mir den Vorschlag, einen Spaziergang zum Schloß zu unternehmen. Obschon er viel älter war als ich, schlug er absichtlich einen raschen Schritt an, sodass er ganz atemlos oben ankam, während ich, an das Bergsteigen damals gewöhnt, mich bei dem Tempo sehr behaglich fühlte. Dann kam die zweite Probe, Semper schlug vor, eine Flasche Sekt zu trinken. Auch das war mir nicht unsympathisch, da der Genuß von Wein zu meinen Gewohnheiten gehörte. Der Erfolg dieses Frühstücks war dann auch, wie man erwarten konnte, eine leichte Betrunkenheit des älteren Herrn ohne Mitleidenschaft des jüngeren Kollegen. Das Examen war bestanden.“

So ging Emil Fischer 1885 an die Universität Würzburg, an der er sieben fruchtbare und auch persönlich glückliche Jahre verbringen sollte. Seine Arbeiten an dem größeren Institut dieser Universität, an das ihm Lorenz Knorr als Privatdozent folgte, konzentrierten sich zunächst auf die Chemie der Purine. Emil Fischer klärte in dieser Zeit die Struktur zahlreicher Verbindungen dieser Klasse auf. (Die Synthesen von Harnsäure, Purin selbst und Coffein fallen in seine Berliner Zeit und sollen daher später skizziert werden.)

In Würzburg entschloss sich Emil Fischer, der lange beabsichtigt hatte, als Junggeselle seine ganze Konzentration der Wissenschaft zu widmen, nun doch in den Ehestand zu treten. Gewiss sind die hauptsächlichen Gründe für dieses Umdenken in den persönlichen Vorzügen von Fräulein Agnes Gerlach aus Erlangen, die seine Frau wurde, zu suchen. Knapp bekennt er, dass sie „ein durch körperliche Schönheit, Reinheit der Seele und Sanftmut ausgezeichnetes Wesen war.“^[2] Das Glück dieser Ehe, aus der drei Söhne entstammten, währte leider nur sieben Jahre. Im November 1895 starb Frau Agnes Fischer in Berlin an einer Meningitis, und von den drei Söhnen hat nur der älteste, Hermann O. L. Fischer, der später besonders in Berkeley entscheidende Beiträge zur Entwicklung der Biochemie leisten sollte, den ersten Weltkrieg überlebt – der große Forscher wurde in seinem Leben von schweren Schicksalsschlägen getroffen.

In seiner Würzburger Zeit führte Emil Fischer die bahnbrechenden Arbeiten über die Chemie und Stereochemie der Zucker durch. Als schon angesprochener Schlüssel diene deren Reaktion mit Phenylhydrazin zu den kristallinen, charakterisierbaren Osazonen. So fand er, dass nicht nur die Glucose und Fructose, sondern auch die von ihm entdeckte Mannose dasselbe Osazon **16** bilden. Mithilfe dieser Reaktion konnte er außerdem Komponenten des von Butlerow^[19] und Loew^[20] durch Reaktion von Formaldehyd (Trioxan) mit Kalkwasser erhaltenen, süß schmeckenden Sirups (Formose) als zuckerartigen Stoff identifizieren und für einen Hauptbestandteil, **20**, die Summenformel $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ aufstellen^[21] (Schema 8).

Seine eigenen Synthesen von Zuckern führte Emil Fischer maßgeblich mit Julius Tafel durch, der aus Erlangen mit ihm nach Würzburg gekommen war. Dabei gingen sie zunächst von „2,3-Dibromacrolein“ und später von Glycerin aus, das zu Glycerinaldehyd oxidiert wurde.^[22] Bei der Aufarbeitung der Osazone von aus dem 2,3-Dibromacrolein mit Baryt ge-


 Schema 8. Emil Fischer identifizierte **20** als Hauptbestandteil von Formose.

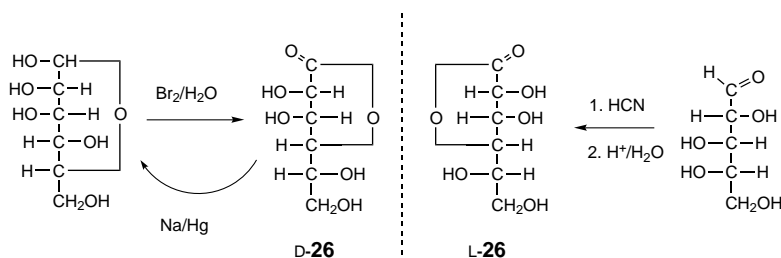
bildeten Produkten wurden Osazone von C₆-Verbindungen gefunden, deren Bildung noch im gleichen Jahr geklärt wurde. Durch Oxidation von Glycerin mit Brom in Sodalösung wurde ein Gemisch aus Dihydroxyaceton (**21**) und Glycerinaldehyd (**22**) erhalten. Nach Reduktion des überschüssigen Broms mit schwefeliger Säure entstand mit Phenylhydrazin das Osazon **23** der „Glycerose“. Ließ man aber das Gemisch von **21** und **22** in 1-proz. NaOH 5 Tage stehen, konnte man Osazone von zwei (racemischen) Hexosen (**24** und **25**) isolieren, die Emil Fischer α- und β-Acrose (aus Acrolein) nannte (Schema 9).^[23, 24]

Emil Fischer hatte rasch erkannt, dass α-Acrose mit Lävulose, d.h. Fructose, identisch, aber optisch inaktiv war. β-Acrose entsprach dann der D,L-Sorbose. Durch die bis dahin geleistete Arbeit (siehe z.B. Lit. [17]) war bereits der Zusammenhang zwischen Fructose und Glucose klar. Bald ergab sich auch der Zusammenhang mit D-Mannose, die aus Steinnuss isoliert werden konnte.^[25] Die Oxidation von Mannose mit Bromwasser ergab nach Ansäuern D-Mannonsäurelacton (D-**26**; [α]_D = +53.8°). Fischer erkannte, dass diese Verbindung bis auf den optischen Drehsinn identisch ist mit L-Mannonsäurelacton (L-**26**; [α]_D = –54.8), das schon von Heinrich Kiliani^[26] aus L-Arabinose (aus Kirschgummi isoliert) durch Cyanhydrinsynthese erhalten worden war (Schema 10).

Die Reduktion von Mannonsäurelacton zu Mannose wie auch die von Zuckersäure über das Dilacton zu Glucuronsäure mit Natriumamalgam hatte Emil Fischer bereits be-

schrieben.^[27] Mit diesen Werkzeugen – der Phenylsazonbildung, der Totalsynthese optisch inaktiver Hexosen aus Acrolein, Glycerinaldehyd oder Formaldehyd, der Kettenverlängerung durch Cyanhydrinsynthese (die Kiliani-Fischer-Synthese kann man als Eintritt in die asymmetrische Synthese ansehen), der Hydrolyse der Osazone zu den Osonen, der Oxidation von Hexosen zu den Onsäuren und der Reduktion der Onsäurelactone zu den Hexosen – konnte Emil Fischer nun erfolgreich Licht in die damals ungemein komplex

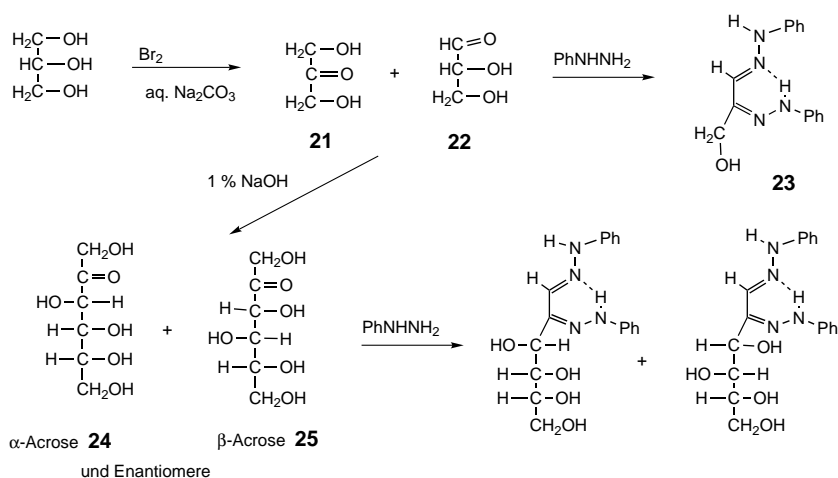
anmutende Konfigurationswelt der Zucker bringen, wozu es nicht nur eines unbestechlichen analytischen Scharfsinns bedurfte, sondern auch des für ihn charakteristischen^[4]


 Schema 10. Synthese der Mannonsäurelactone D-**26** und L-**26** durch Fischer bzw. Kiliani.

Bestrebens, die experimentellen Befunde systematisch zu ordnen. In einer eindrucksvollen Arbeit^[28] hat er so Klarheit in die Strukturzusammenhänge von D- und L-Mannose, Mannit, Glucose und Fructose gebracht, wobei er mit der Trennung der Enantiomere von Mannonsäure über deren Strychnin- oder Morphinsalze und mit der enantioselektiven Vergärung von α-Mannose aus dem racemischen Gemisch mit Bierhefe (eine Fernwirkung der Brauereiaktivitäten des Vaters) weitere neue Methoden einführte. (Abbildung 3 wurde nach der Originalarbeit^[28] erstellt und illustriert diesen Durchbruch.)

Neben der Vergärung mit Hefen wandte Emil Fischer auch selektive mikrobielle Methoden an, z.B. setzte er *Penicillium glaucum* und später *Saccharomyces*-Arten^[29] zur selektiven Spaltung von Polysacchariden ein. Man darf ihn mit Recht als Pionier der enantioselektiven enzymatischen Katalyse ansehen.

Basierend auf den Synthesen in der Mannose-/Fructose-Reihe gelang Emil Fischer noch im selben Jahr^[30] die Totalsynthese von Traubenzucker, d.h. D-Glucose. Ausgangspunkt war D-Mannonsäurelacton (D-**26**). Beim Erhitzen in Chinolin/Wasser auf 150–155 °C epimerisiert es teilweise zu Gluconolacton (**27**). Die Phenylhydrazide der beiden Onsäuren wurden getrennt. Aus dem Gluconsäurehydrazid wurde mit Kalkwasser über das Calciumgluconat Gluconsäurelacton (**27**) erhalten und dieses mit Natriumamalgam zu D-Glucose (**28**) reduziert (Schema 11).



Schema 9. Entdeckung der „Acrosen“.

α -Acrose (dargestellt aus Acroleinbromid, Glycerose und Formaldehyd)

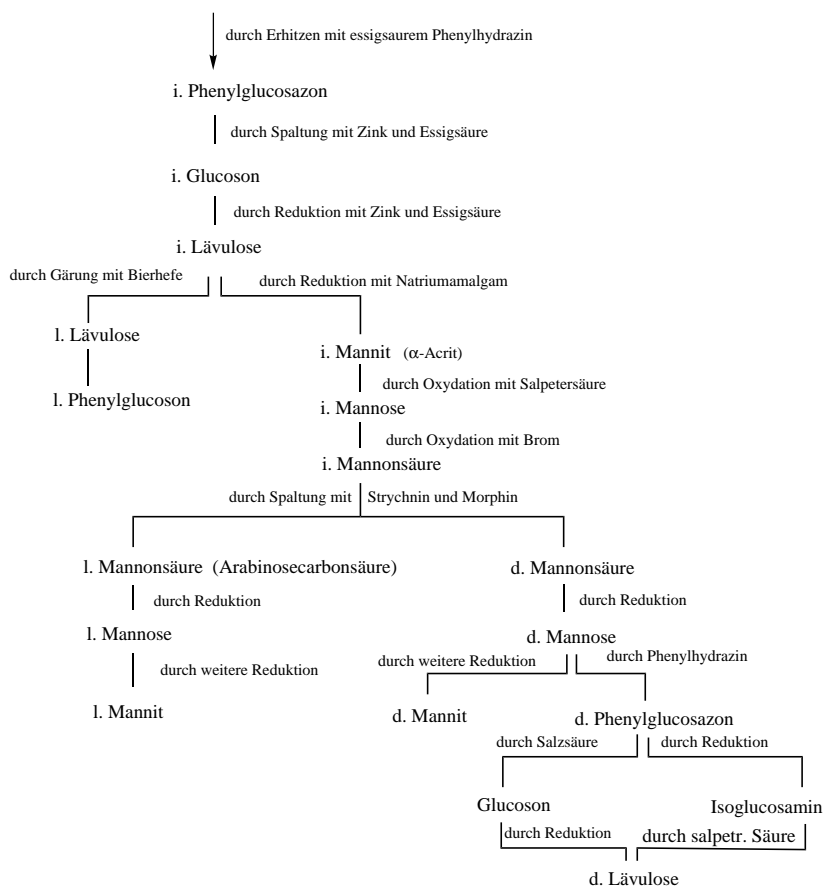
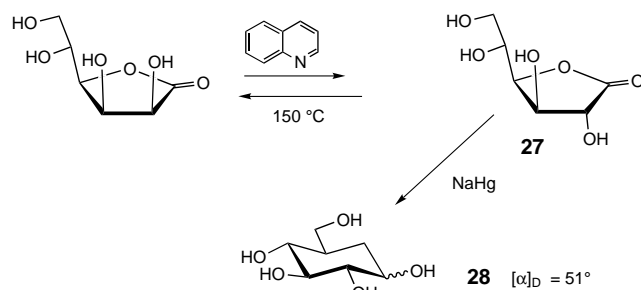
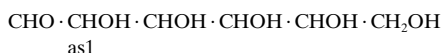


Abbildung 3. Struktureller Zusammenhang und Enantiomere von Fructose und Mannose und deren Derivaten.



Schema 11. Die erste Totalsynthese von Glucose (**28**). Die Zwischenstufe **27** wurde über das Phenylhydrazid isoliert, aus welchem das Calciumgluconat erhalten wurde.

Damit war nachgewiesen, dass sich Glucose und Mannose nur in der Konfiguration an C-2 unterscheiden. Zu den beiden Hexosen schreibt Emil Fischer:^[30] „so beruht ihre Verschiedenheit bei Zugrundelegung der Le Bel-van't Hoff'schen Betrachtung auf der Asymmetrie des in der nachfolgenden Formel mit dem Zeichen as1 markierten Kohlenstoffatom“.



Mit dieser Arbeit^[28, 30] ist der glänzende Durchbruch von van't Hoff's Deutung^[31] der räumlichen Struktur der aliphatischen Kohlenstoffverbindungen vollzogen.

Am 23. Juni 1890 fasste Emil Fischer auf einer Sondersitzung der Deutschen Chemischen Gesellschaft in Berlin den Stand der Kohlenhydratforschung zusammen. Burckhardt Helferich schrieb 1952:^[4] „Es muß ein ungewöhnlich fesselnder und umfassender Vortrag gewesen sein. Selbst ein so kritischer Beobachter wie Harries schreibt darüber: ‚Ich habe niemals einen besseren Vortrag nach Form und Inhalt voll Leidenschaft und edler Mäßigung gehört, der ganz große Forscher trat darin klar zu Tage.‘ Emil Fischer wurde für uns das Maß aller Persönlichkeiten!“ Der Vortrag kann in den „Berichten“ im Original nachgelesen werden.^[32]

In diesen Arbeiten begründete Emil Fischer die Konfigurationszuordnung, Systematik und Nomenklatur der Zucker und auch die aller zentrochiraler Verbindungen.^[33] Er führte ein, dass die Symbole „d.“ und „l.“ unabhängig vom Drehsinn nur nach der Lage der Substituenten im Raum verwendet werden. Die Kohlenhydrate werden seitdem nach der Zahl der Kohlenstoffatome z. B. als Pentosen, Hexosen usw. bezeichnet, und schließlich wagte Emil Fischer auch die Annahme über die absolute Konfiguration von Glucose, Galactose, Mannose, Fructose, Arabinose und Xylose nach der heute noch verwendeten Fischer-Projektion.^[34] Wie sich viel später durch die Röntgenstrukturanalyse von Natriumrubidiumtartrat durch Bijvoet et al.^[35] zeigen sollte, hat er zu unser aller Glück mit seiner Zuordnung Recht gehabt.

Bis auf wenige Ausnahmen konnte Emil Fischer in wenigen Jahren das gesamte Spektrum der bekannten Zucker in ihren stereoisomeren Formen zuordnen,^[36] wobei er scharfsinnig die Zahl der Isomere systematisch durch Oxidation der Hexosen zu den Zuckersäuren und den oxidativen Abbau zu niedrigeren Dicarbonsäuren wie Weinsäure und Meso-weinsäure einsetzte.^[37]

Mit diesen grandiosen Arbeiten über die Zucker, über die zuvor nur dürftige Kenntnisse aus Studien von Kiliani und Tollens vorlagen, war Emil Fischer in die allererste Reihe unter den Chemikern getreten. Als im Frühjahr 1892 A. W. von Hofmann^[38] starb, enthielt die Liste der Fakultät der Berliner Universität (heute Humboldt-Universität) für die Nachfolge dieses durch wissenschaftliche Leistung und weltgewandte Persönlichkeit gleichermaßen herausragenden Chemikers die Namen August Kekulé, Adolf von Baeyer und Emil Fischer. Es ist nach dem bisher Beschriebenen heute zu verstehen, dass man sich mit Emil Fischer für den jüngsten unter den Kandidaten entschied. Emil Fischer, der mit seiner Familie in Würzburg sehr glücklich war, zögerte zunächst, in die in virulenter Entwicklung befindliche Großstadt zu gehen. Seine Frau und sein Vater – der auf den beruflichen Erfolg des Sohnes stolz war und „der von dem Berliner Ruf gehört und sich sofort aufgemacht hatte, um mir zuzureden, ein so gutes Geschäft nicht leichtfertigerweise auszuschlagen“^[2] – redeten ihm zu, dem Ruf zu folgen. Nach achttägigem Schwanken

nahm er an, denn „das rege wissenschaftliche Leben in der Reichshauptstadt und die in Aussicht gestellten großen Mittel, die Möglichkeiten, einen größeren Kreis von Schülern um mich zu versammeln, hatte in der Tat für einen Mann in meinem Lebensalter (ich war noch nicht 40 Jahre alt) viel Verlockendes“.

Das Ministerium in Berlin hatte Emil Fischer u. a. zugesagt, ein neues Institut zu bauen. Das Hofmannsche Institut in der Georgenstraße war offenbar ein äußerlich repräsentativer Bau, aber innen unzweckmäßig aufgeteilt. Licht und Ventilation waren ungenügend. Mit erheblichen Mitteln mussten die größten Mängel beseitigt werden. Bis zur Fertigstellung des Neubaus in der Hessischen Straße, wo das Institut vor zwei Jahren seinen „100. Geburtstag“ feiern konnte,^[39] vergingen jedoch noch acht Jahre (Abbildung 4). Über dieses Institut



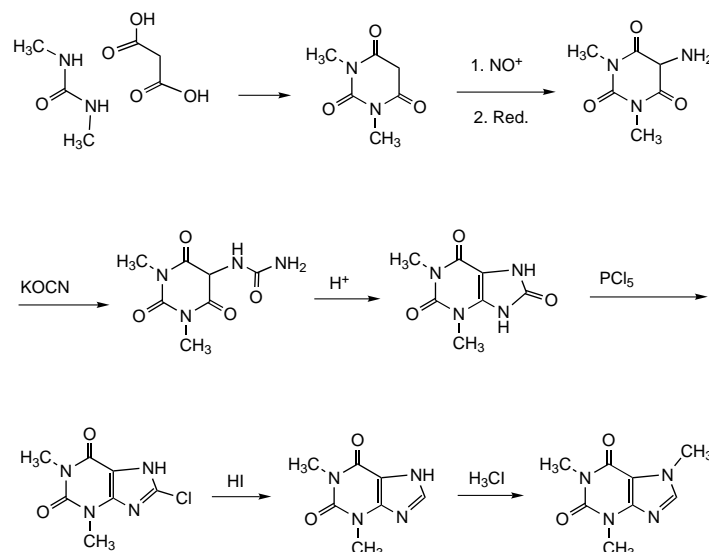
Abbildung 4. Der Neubau des chemischen Instituts in der Hessischen Straße in Berlin. (Wir danken der Humboldt-Universität zu Berlin für die Zurverfügungstellung des Bilds.)

schrieb Burckhardt Helferich:^[4] „Entsprechend der Einstellung Emil Fischers ist in diesem Institut alles dem Zweck der Arbeit untergeordnet. Die vorhandenen Mittel wurden nur zu diesem Zweck verwendet, auf Äußeres wurde kein Wert gelegt. Licht, gute Luft, Heizung und besonders klare Anordnung waren die entscheidenden Grundsätze, nach denen gebaut wurde... In der Zweckmäßigkeit der Anordnung wird es auch heute kaum von einem anderen deutschen Institut übertroffen“.

Emil Fischer hat es in Berlin nicht gefallen, dass die Philosophische Fakultät nicht in eine natur- und geisteswissenschaftliche Abteilung unterteilt war. Die Sitzungen dauerten viele Stunden, denn: „Im allgemeinen spielen die Naturforscher in der Berliner Fakultät nicht die Rolle, die sie beanspruchen könnten. Die Vertreter der Geisteswissenschaften sind zahlreicher und sicherlich zum Reden mehr

geneigt, vielleicht auch in der Form gewandter. Da sie ferner mehr Zeit haben und die Sitzungen regelmäßiger und andauernder besuchen, so führen sie hier das große Wort...“.^[2]

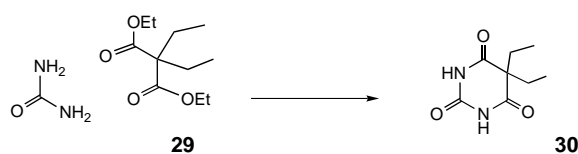
Aber die Berliner Fakultät hatte Emil Fischer mit offenen Armen empfangen, „allen voran Helmholtz, der ihm zu Ehren ein Abendessen gab, an dem die bedeutendsten Vertreter der Universität und die leitenden Männer der Industrie geladen waren“.^[4] In Berlin setzte Emil Fischer seine Arbeiten über Purine und Kohlenhydrate fort. Mit Lorenz Ach, der ihm von Würzburg als Privatassistent in die Hauptstadt gefolgt war, vollbrachte er die Totalsynthese von Harnsäure (Fischer-Ach-Synthese^[40]) und nach diesem Prinzip die erste Totalsynthese von Coffein (**19**, Schema 12).



19

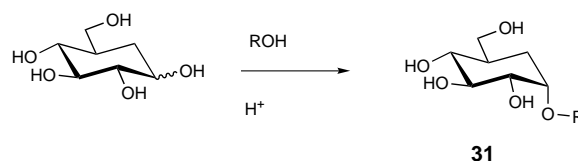
Schema 12. Totalsynthese von Coffein (**19**).

Auch der Grundkörper Purin selbst wurde in dieser Zeit erstmals hergestellt und, was weltweit besonders Beachtung finden sollte, das erste synthetische Schlafmittel Veronal (**30**; Schema 13).^[41]



Schema 13. Synthese des Barbiturats Veronal (**30**) ausgehend von Harnstoff und 2,2-Diethylmalonsäurediethylester (**29**).

Zu den wichtigen Ergebnissen in der Kohlenhydratchemie neben der weiteren Konstitutions- und Konfigurationsaufklärung gehören in der Berliner Zeit die ersten Synthesen von Glucosiden **31** (Schema 14) und anderen Glycosiden.^[42]

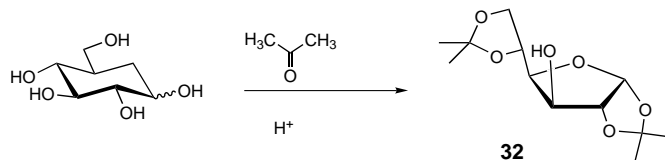


31

Schema 14. Säurekatalysierte Synthese von Glucosiden **31**.

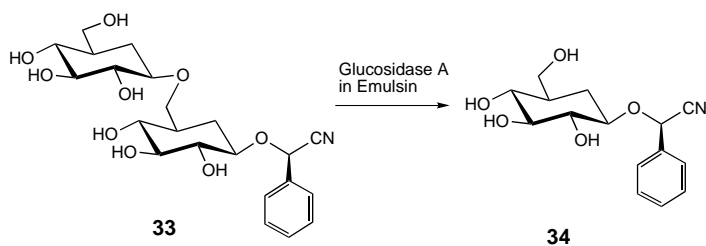
Schon früher war, noch in Würzburg, die Bildung eines Disaccharids, Isomaltose, aus Glucose bei Einwirkung von Salzsäure beobachtet worden.

Emil Fischer war vermutlich auch der Erste, der Schutzgruppenchemie betrieb, indem er die Isopropylidengruppe in verschiedene Kohlenhydrate (auch in Glycerin) einführt (Schema 15).^[42]



Schema 15. Schutzgruppen wurden vermutlich zuerst von Emil Fischer verwendet.

Schließlich müssen an dieser Stelle die zahlreichen Arbeiten erwähnt werden, in denen Emil Fischer die Wirkung von Enzymen in Abhängigkeit von der Struktur der Substrate untersuchte,^[43] so z.B. die Spaltung von β -Glucosiden oder von Amygdalin **33** zu Mandelsäurenitrilglucosid **34** durch Emulsin aus Bittermandel (Schema 16), aber auch von Rohr-

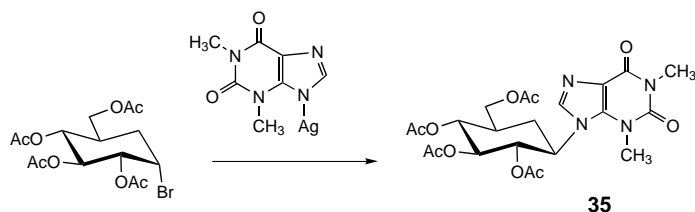


Schema 16. Enzymatische Katalyse und das Schlüssel-Schloss-Prinzip.

zucker durch Invertase, Maltose durch Maltase oder Milchsüßzucker durch Emulsin. Die dabei gesammelten Erfahrungen formulierte er in der berühmt gewordenen Schlüssel-Schloss-Analogie für die Selektivität in der Enzymwirkung als Grundprinzip biologischer Auswahlprozesse. Bis heute hat diese Beschreibung der molekularen Erkennung durch Emil Fischer an Gültigkeit nichts eingebüßt.^[44, 45]

Seine überragenden wissenschaftlichen Leistungen, die von zeitloser Wirkungsdauer sind und einen Qualitätssprung in der Naturforschung bilden, wurden 1902, vor nunmehr 100 Jahren, durch die Verleihung des Nobelpreises für Chemie durch die Königliche Akademie in Stockholm gewürdigt.

Emil Fischer war damit in seinem ungemein schöpferischen Wirken bestärkt. Er betrat neue unerschlossene Felder. Eines bestand darin, dass er die Purin- und Kohlenhydratchemie in den ersten Synthesen von Nucleosiden zusammenführte. So wurden u.a. Adenin und Uracil glucosyliert,^[46] ebenso Theophyllin, vermutlich zum Isomer **35** (Schema 17). Die Phosphorylierung des Nucleosids zu einem „Nucleotid“ führte zwar nicht zu einem gut definierten Produkt, bedeutete aber bereits ein Aufleuchten der

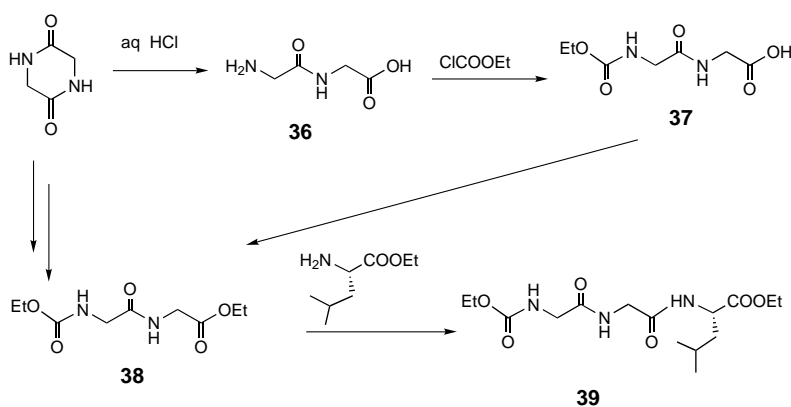


Schema 17. Eine der ersten Nucleosidsynthesen.

späteren Nucleotidchemie. Aus der Kenntnis der Bausteine heraus war Emil Fischer in der Lage, für die damalige Zeit erstaunliche Vorstellungen über Struktur und Funktion der Nucleinsäuren zu entwickeln. In die frühen Berliner Jahre fielen weiterhin die Entwicklung einer neuen Oxazolsynthese durch säurekatalysierte Umsetzung von Cyanhydrinen mit Aldehyden^[47] sowie Optimierungen in der säurekatalysierten Bildung von Estern.^[48]

Ein ganz neues, großes Feld betrat Emil Fischer in Berlin mit seinen Untersuchungen über Peptide und Proteine. Von Curtius waren Arbeiten über Glycin und Diketopiperazine bekannt. Emil Fischers Interesse richtete sich zunächst auf die Trennung von N-geschützten Aminosäuren, z.B. *N*-Benzoylalanin, *N*-Benzoylasparaginsäure und *N*-Benzoylglutaminsäure, in ihre Enantiomere mithilfe ihrer Brucin- oder Strychnin-Salze.^[49] Auch Totalsynthesen von Aminosäuren, z.B. der 2,4-Diaminobuttersäure verfolgte er. Mit einer generellen Methode für die Bildung von Aminosäureestern^[50] fand er eine Schlüsselreaktion für die Synthese von Peptiden. Diese wurde allerdings dadurch eröffnet, dass einfaches Diketopiperazin mit konzentrierter Salzsäure zu Glycylglycin (**36**) geöffnet und dieses mit Chlorameisensäureethylester *N*-terminal geschützt wurde (\rightarrow **37**; Schema 18).^[51]

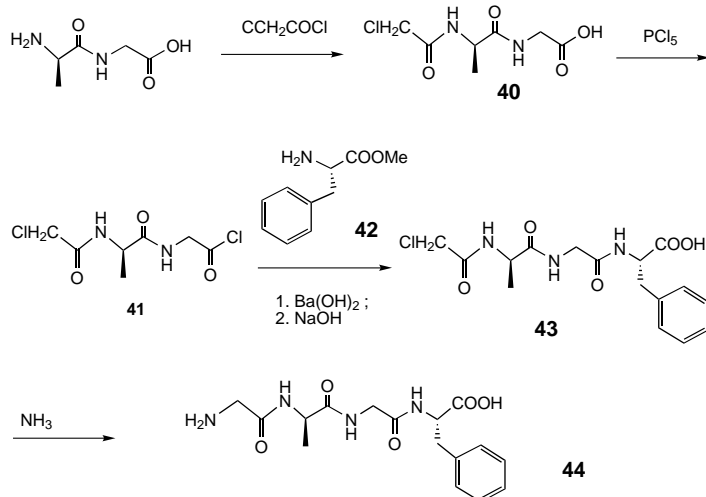
Als dann die Überführung von **37** in seinen Ethylester **38** sowohl direkt oder durch saure Alkohololyse des Diketopiperazins und nachfolgende Einführung der Ethoxycarbonylgruppe gelungen war, konnte vor 100 Jahren durch dessen Erwärmen mit Leucinethylester zum ersten Mal ein optisch aktives Peptid, **39**, synthetisiert werden.^[52] Die Bildung der Aminosäureester wurde von Emil Fischer vielfach zur Analyse natürlicher Proteine eingesetzt, indem er die durch Hydrolyse gebildeten Aminosäuren in ihre Ester überführte und diese durch fraktionierende Destillation trennte. Auch



Schema 18. Die erste Synthese eines optisch aktiven Peptids.

zur Gewinnung von Oligopeptiden wurden Proteine, z. B. Seidenfibroin, hydrolysiert.^[53]

Für den Aufbau von Peptiden haben Fischer und Mitarbeiter als allgemeineres Verfahren die Verwendung von α -Halogenacylaminosäuren wie **40** und deren Überführung in ein Säurechlorid wie **41** eingeführt. Bei Reaktion mit einem entsprechenden Aminosäureester **42** bildete sich der verlängerte Peptidester und nach dessen vorsichtiger alkalischer Hydrolyse ein Halogenacylpeptid des Typs **43**, welches schließlich mit Ammoniak in das Zielpolypeptid **44** umgewandelt wurde (Schema 19).^[54] In dieser Arbeit zeigte Emil Fischer, dass das Produkt **44** durch „frischen Pankreassaft vom Hunde“ ziemlich rasch angegriffen wird.

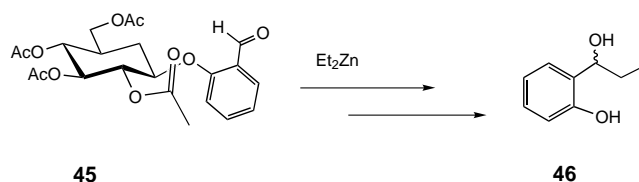


Schema 19. Allgemeines Verfahren zur Peptidsynthese.

Neben der Ethoxycarbonyl- und α -Halogenacylgruppe verwendete Emil Fischer bereits Arylsulfonyl-^[55] und Formyl-Schutzgruppen.^[56] Die Effizienz seiner Methoden konnte er bis zur Synthese eines aus drei L-Leucinen und 15 Glycinen bestehenden Octadecapeptids steigern,^[57] was für die damalige Zeit eine unglaubliche Leistung ist. Freilich sollte die sichere, Racemisierung vermeidende Synthese mild abspaltbare Schutzgruppen erfordern. Die erste dieser Art wurde von seinem Schüler Max Bergmann^[58] mit der Benzyloxycarbonylgruppe (Z-Gruppe) eingeführt.

Es würde den Rahmen dieser Würdigung sprengen, wenn man die grundlegenden Beiträge Emil Fischers zur Peptid- und Proteinchemie weiter ausführen wollte. Allerdings soll angemerkt werden, dass er sich auch um die stereochemischen Mechanismen kümmerte und insbesondere die nucleophile Substitution und die Walden-Umkehrung untersuchte.^[59] Bei der Umsetzung von Aminosäuren mit Nitrosylbromid liegen jedoch besondere Verhältnisse vor, was hier nicht näher ausgeführt werden soll.

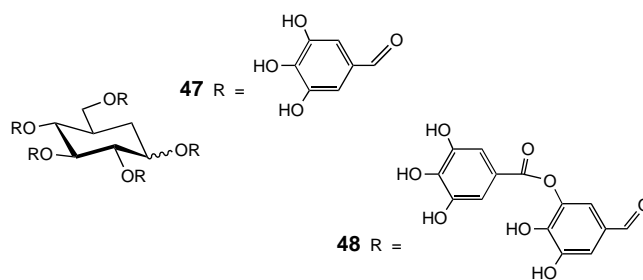
Ein weiteres stereochemisches Thema könnte die durch Auxiliare gesteuerte asymmetrische Synthese sein. Die Idee dazu hatte Emil Fischer auch schon, als er im Zuge seiner Untersuchungen über Phenolglycoside, Gerbstoffe und Flechtenstoffe den geschützten *O*-Glycosylsalicylaldehyd **45** mit Diethylzink umsetzte (Schema 20). Die am isolierten



Schema 20. Versuch einer Auxiliar-kontrollierten enantioselektiven Synthese.

Produkt **46** zunächst festgestellte optische Aktivität stellte sich später als hauptsächlich von Verunreinigungen an Glucose herrührend heraus. Aber die Idee klingt ganz wie aus der jüngsten Zeit stammend.

Flechten- und Gerbstoffe haben Emil Fischer seit seiner Jugend, bestimmt seit seiner Doktorarbeit interessiert. Auf der Basis seiner Meisterschaft in der Kohlenhydratchemie näherte er sich diesem Thema wiederum auf dem Weg der Synthese. So gelang die Synthese von Galloylglucosiden **47**,^[60] Depsiden und dem Tannin ähnlichen Verbindungen^[61] bis hin zum Pentakis(digalloyl)glucose-Derivat **48** (Schema 21) und noch höhermolekularen Strukturen.



Schema 21. Experimente zur Tanninchemie.

Auch Verbindungen vom Typ der Fette,^[62] erhalten durch Acylierung von Isopropyliden-geschützten mehrwertigen Alkoholen, wurden in seinen Arbeiten angegangen. Der bittere Weltkrieg, das persönliche Leid und die sich immer stärker auswirkende Erkrankung im Darmtrakt, womöglich verursacht durch sein Lieblingswerkzeug, das Phenylhydrazin, zehrten an seinen Kräften, sodass diesen spät begonnenen Arbeitsrichtungen eine weitere Entwicklung versagt blieb.

Unter Emil Fischers Leitung hatte sich das Berliner Chemische Institut zu einer der führenden Forschungsstätten in der Welt entwickelt. Für seine herausragenden Forschungsarbeiten war er außer mit dem Nobelpreis mit zahlreichen Ehrungen bedacht worden. So wurde er Ritter der Friedensklasse des Ordens „Pour le Mérite“ und wirklicher Geheimrat mit dem Titel Exzellenz. Er erhielt das Band der französischen Ehrenlegion und hohe wissenschaftliche Auszeichnungen, Medaillen, die die Namen von Cothenius, Lavoisier, Helmholtz, Davy und Tiedemann tragen. „Einen irgendwie entscheidenden, ändernden Einfluß auf seine Persönlichkeit, auf sein Verhalten im Verkehr haben sie nicht gehabt“, so Burckhardt Helferich.^[4]

Allein aus den von ihm selbst^[2] und anderen^[37] beschriebenen Tatsachen heraus erscheint Emil Fischer in den Berliner Jahren nicht mehr als der gesellige, unternehmungs-

lustige Zeitgenosse, der er in seiner Jugend, in Straßburg und auch in München gewesen ist. Er spürte die Last seiner Pflichten und insbesondere auch seine Mission zur Klärung von biologisch selektiven Prozessen, deren Hauptkomponenten er mit der Peptid-, Nucleosid- und Kohlenhydratchemie sowie mit seinen Studien über Enzyme bearbeitete und in seinen Händen wusste. Er erahnte die Komplexität dieser biologischen Materie und versuchte, die Auseinandersetzung mit ihr durch erhöhte Leidenschaft zu meistern. Diese Anstrengung, sicher verstärkt durch das persönliche Leid, das ihm im Schicksal seiner Familie auferlegt war, haben ihn zunehmend einsamer werden lassen.

Dennoch diente Emil Fischer der Wissenschaft und ihren Organisationen mit größter Hingabe. Er nahm regelmäßig an den Sitzungen der Preußischen Akademie der Wissenschaften teil und interessierte sich dabei für viele naturwissenschaftliche Themengebiete außerhalb der Chemie. Besonders hervorzuheben sind seine durch Tat und Entschlusskraft charakterisierten Wirkungen, durch die er der wissenschaftlichen Forschung eine besonders fruchtbare Atmosphäre zu schaffen bestrebt war.

Ganz maßgeblich betrieb er die Einrichtung von ausschließlich der Forschung gewidmeten Instituten. So trug er entscheidend dazu bei, dass 1911 die „Kaiser Wilhelm-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften“ (heute Max-Planck-Gesellschaft) gegründet wurde. Im Oktober 1912 wurde in Anwesenheit des damaligen deutschen Kaisers das „Kaiser Wilhelm-Institut für Chemie“ in Berlin-Dahlem als erste Einrichtung dieser Forschungsgesellschaft eingeweiht (Abbildung 5).^[63] Bald folgten die Institute für Physikalische Chemie und Elektrochemie, ebenfalls in Berlin, und das Institut für Kohlenforschung in Mülheim, geleitet von Franz Fischer, einem früheren Mitstreiter von Emil Fischer



Abbildung 5. Einweihung der Kaiser-Wilhelm-Institute für Chemie und für Physikalische Chemie und Elektrochemie durch Kaiser Wilhelm II. Hinter dem Kaiser: Adolf Harnack und Emil Fischer (von rechts). (Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung des Archivs zur Geschichte der Max-Planck-Gesellschaft, Berlin-Dahlem.)

(bekannt für die Fischer-Tropsch-Synthese). All dies beleuchtet die Weitsicht, mit der Emil Fischer die Forschungslandschaft in Deutschland und darüber hinaus beeinflusste. Er hatte schon früh die Bedeutung der Radioaktivität erkannt und die jungen Forscher Otto Hahn und Lise Meitner in sein Berliner Institut aufgenommen. Der Anorganischen Chemie hat er zum Aufschwung verholfen, indem er seinen talentierten Assistenten Alfred Stock und Otto Ruff (nach ihm wurde der Ruff-Abbau benannt) die Forschung und Lehre auf dem Gebiet der Anorganischen Chemie ans Herz legte.^[39]

Viele hervorragende Chemiker sind aus Emil Fischers Instituten hervorgegangen, dazu gehören u. a. Hans Fischer (Nobelpreis 1930, Porphyrinsynthesen), Otto Warburg (Nobelpreis 1931, Atmungsfermente), Adolf Windaus (Nobelpreis 1928, Vitamin D), Otto Diels (Nobelpreis 1950, Diels-Alder-Reaktion), Karl Landsteiner (Nobelpreis für Medizin 1930, Blutgruppensubstanzen), Geza Zemplén (Umesterung), Wilhelm Traube (Traube-Synthese von Purinen), Emil Abderhalden, Hermann Leuchs und Max Bergmann (Peptidchemie), Karl Freudenberg, Burckhardt Helferich und viele andere, darunter auch die schon zuvor erwähnten wie Ludwig Knorr oder Julius Tafel. Bis auf den heutigen Tag profitieren wir von den überragenden Forschungsergebnissen, die Emil Fischer und seine Schule für die Menschheit erarbeitet haben.

Wenn man sich in die damalige Zeit zu versetzen vermag, in der diese chemischen Aufklärungs- und Synthesearbeiten an den komplexen polyfunktionellen Verbindungen ohne Chromatographie, gar HPLC, und ohne NMR-Spektroskopie oder Massenspektrometrie, allein mit den Mitteln von Destillation, Kristallisation, sorgfältiger Elementaranalyse, durch unbestechlichen analytischen Scharfsinn und durch kühne, auf solide Kenntnis gegründete Hypothese zu vollbringen waren, dann kann man sich nur in tiefem Respekt verneigen (Abbildung 6).

Emil Fischer war begünstigt durch glänzende Anlagen für einen Naturforscher. Er hatte ein außerordentliches Gedächtnis^[4] und die Fähigkeit zur mathematischen Schlussfolgerung. Er wurde angeregt und gefördert durch einen hervorragenden akademischen Lehrer, Adolf von Baeyer, und konnte viele exzellente Mitarbeiter und Schüler um sich scharen. Durch seine bahnbrechenden Arbeiten kam er in die Lage, weit reichende Annahmen über die Struktur und Funktion von biologisch bedeutsamen Molekülen, Proteinen und Nucleinsäuren, zu machen. Man muss sich enthalten, ihn deshalb einen Visionär zu nennen. Dieser Begriff ist heutzutage leider durch die Benennung von Leuten, vorwiegend in politischen und wirtschaftlichen Bereichen, belegt, von denen manche ihre „großen Entwürfe“ ohne Scham auf ein kleines Wissensreservoir gründen, nach dem Motto: „Wissen macht befangen, Unwissen aber souverän.“ Bei Emil Fischer ist das glatte Gegenteil gegeben. Auf dem Fundament eines umfangreichen Wissens, errungen durch eigene experimentelle Arbeit, immer wieder überprüft durch Schlussfolgerungen, Reflexion der Ergebnisse anderer und neue Experimente, konnte er kühn und weitsichtig neue Wissensfelder betreten und heute noch geltende Voraussagen treffen. Das hat ihm in seiner Zeit eine Stellung eingetragen, die durch das im Titel etwas abgewandelte und gekürzt wiedergegebene Wort von Richard Willstätter^[64] gekennzeichnet wird.



Abbildung 6. Emil Fischer im Laboratorium (Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags aus Lit. [2]).

Emil Fischers Wegweisung und seine methodische Konsequenz werden die Chemiker in der Zukunft nötig haben, wenn sie nach den großartigen analytischen Arbeiten in der Biochemie und Molekularbiologie zur Aufklärung des Genoms und dessen Übersetzung in das Proteom die erkennbaren biologischen Funktionsräume mit wirksamen synthetischen Liganden ansprechen wollen, die wie molekulare Mikrochips hydrophile, hydrophobe und Wasserstoffbrückenpositionen bedienen, nicht schnell verdaut werden und trotzdem abbaubar bleiben. Zugleich ist das Wirken von Emil Fischer ein leuchtendes Beispiel dafür, welche fruchtbare Arbeit Chemiker bei der Aufklärung molekularer biologischer Prozesse leisten können. Er und sein Lebenswerk ermutigen und regen gerade in der heutigen Zeit dazu an, die Forschungsanstrengungen darauf zu konzentrieren, die wunderbaren Vorgänge der biologischen Steuerungen nicht nur in der Schrittfolge zu beschreiben, sondern sie auch auf molekularer Ebene mechanistisch zu verstehen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Kollegen Professor Johann Mulzer (Universität Wien), Professor Ulrich Koert (Universität Marburg) und Professor Jürgen Liebscher (Humboldt-Universität Berlin), die mir in großzügiger Weise Literatur für diesen Aufsatz zur Verfügung gestellt haben.

- [1] J. Mulzer in *Berlinische Lebensbilder*, Bd. 1 (Hrsg.: W. Treue, G. Hildebrand), Colloquium, Berlin, **1987**, S. 34.
- [2] E. Fischer, *Aus meinem Leben*, Springer, Berlin, **1922** und **1987** (With a Prologue and an Epilogue by Bernhard Witkop; Reprint from Emil Fischer, *Gesammelte Werke*, Edited by M. Bergmann).
- [3] E. Fischer, O. Fischer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1878**, 194, 242.
- [4] „Emil Fischer zum 100. Geburtstag“: B. Helferich, *Angew. Chem.* **1953**, 65, 45.
- [5] „Emil Fischer. Sein Leben und sein Werk.“: K. Hoesch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1921**, 54, 50 (Sonderheft).
- [6] Lit. [5], S. 206.
- [7] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1875**, 8, 589.
- [8] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1875**, 8, 1587.
- [9] W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 957.
- [10] A. W. Hofmann, A. Geyger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, 5, 472.
- [11] E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2242.
- [12] E. Fischer, O. Hess, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 559.
- [13] R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4388; R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4389.
- [14] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, 19, 1563.
- [15] L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2597, DRP 26429 (1883).
- [16] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 572.
- [17] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 579.
- [18] E. Fischer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 253.
- [19] A. Butlerow, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1861**, 120, 295.
- [20] O. Loew, *J. Prakt. Chem.* **1886**, 33, 321.
- [21] E. Fischer, F. Passmore, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, 22, 360.
- [22] E. Fischer, J. Tafel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1088.
- [23] E. Fischer, J. Tafel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 2384.
- [24] E. Fischer, J. Tafel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 2566.
- [25] E. Fischer, J. Hirschberger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, 22, 3218.
- [26] H. Kiliani, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, 19, 3029.
- [27] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, 22, 220.
- [28] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 370.
- [29] E. Fischer, P. Lindner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 3034.
- [30] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 799.
- [31] Zur wegweisenden Erkenntnis von J. H. van't Hoff über die Stereochemie des vierbindigen Kohlenstoffs siehe: E. W. Meijer, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3899; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3783.
- [32] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 2114.
- [33] Eine ausgezeichnete Würdigung dieser Leistung Emil Fischers gibt: F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1577; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1541.
- [34] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1836; E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2683.
- [35] J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel, *Nature* **1951**, 168, 271.
- [36] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 3208.
- [37] Eine Zusammenfassung findet man bei: C. Harries, *Naturwissenschaften* **1919**, 9, 843. Darin werden aber z. B. Gulose und Idose noch in der alten Nomenklatur notiert.
- [38] J. Mulzer in Lit. [1], S. 27.
- [39] M. Meisel, *100 Jahre Chemie in der Hessischen Straße*, Festschrift der Humboldt-Universität zu Berlin, **2000**.
- [40] E. Fischer, L. Ach, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 3135.
- [41] E. Fischer, J. von Mering, *Ther. Monatsh.* **1903**, 17, 208; E. Fischer, A. Diltthey, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1904**, 335, 334.
- [42] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 1145; E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 1167.
- [43] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 1429; E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 1508.
- [44] A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2455; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2363.
- [45] F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2364.
- [46] E. Fischer, B. Helferich, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, 47, 210.
- [47] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, 29, 205.
- [48] E. Fischer, A. Speier, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 3252.
- [49] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 2451.
- [50] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 433.
- [51] E. Fischer, E. Forneau, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 2868.
- [52] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, 35, 1095.

- [53] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 2315.
- [54] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, 41, 850.
- [55] E. Fischer, P. Pergell, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2592.
- [56] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 2893.
- [57] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, 40, 1754.
- [58] M. Bergmann, L. Zervas, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1932**, 65, 1192.
- [59] E. Fischer, L. von Mechel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, 49, 1355.
- [60] E. Fischer, K. Freudenberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 915.
- [61] E. Fischer, M. Bergmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1918**, 51, 1760.
- [62] E. Fischer, C. Rund, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, 49, 88.
- [63] H. Remane, *Biographien hervorragender Naturwissenschaftler, Techniker und Mediziner*, Bd. 74, B. G. Teubner, Leipzig, **1984**, S. 53.
- [64] R. Willstätter, *Aus meinem Leben. Von Arbeit, Muse und Freuden*, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim, **1958**, S. 212.