

# ANGEWANDTE CHEMIE

104. Jahrgang 1992

Heft 12

Seite 1577–1734

## Emil Fischers Beweis der Konfiguration von Zuckern: eine Würdigung nach hundert Jahren\*\*

Von Frieder W. Lichtenhaller \*

Heutige Lehrbücher vermitteln den trügerischen Eindruck, die Chemie habe sich in einem logisch geordneten, kontinuierlich fortschreitenden Prozeß entwickelt – ein Eindruck, der Fischers überragende forscherrische Leistung zu einer selbstverständlichen, sich aus der historischen Situation zwangsläufig ergebenden Entwicklung herabstuft. Diese Fehleinschätzung läßt nicht nur die zahlreichen Zufallsergebnisse unberücksichtigt, die Fischers Zuckerarbeiten maßgeblich beeinflußten, sondern vernachlässigt vor allem das menschliche Bemühen, die jahrelange geistige Auseinandersetzung mit dem Problem und die prägende Kraft der Forstscherpersönlichkeit, die schließlich zur Erkenntnis der Zusammenhänge führten. Daß Fischers Enträtselung der Zuckerkonfiguration inzwischen hundert Jahre alt ist, legt nicht nur nahe, uns ihre Bedeutung für die Entwicklung der Organischen Chemie aus heutiger Sicht zu vergegenwärtigen; fast wichtiger erscheint, den kreativen Prozessen nachzuspüren und die konstruktiven, logischen Folgerungen nachzuvollziehen, die hinter Fischers Lösungsansatz standen. Diese zu erkennen – auf der Basis des damals verfügbaren experimentellen Materials – und zu verstehen, ist sicherlich ein wichtiges Kriterium für das Bemühen, die heutige Organische Chemie auf demselben forscherschen Niveau weiterzuentwickeln.

*Die Geschichte einer Wissenschaft  
ist diese Wissenschaft selbst*

J. W. von Goethe

Viele grundlegende wissenschaftliche Erkenntnisse des 19. Jahrhunderts sind heute so sehr zur Selbstverständlichkeit geworden, daß die forscherrische Leistung ihrer Entdecker stark unterschätzt wird. Beispiele hierfür sind die Begründung der Organischen Strukturchemie und die Aufstellung der Benzolformel durch Kekulé um 1865<sup>[1]</sup> und, zehn Jahre später, das Postulat der Tetraedergeometrie des

Kohlenstoffatoms durch Le Bel und van't Hoff<sup>[2, 3]</sup>, das erstmals eine Erklärung gab für das Auftreten zahlreicher Isomere, die auf der Basis der damaligen Strukturformeln nicht verstanden werden konnten. Die Bestimmung der relativen Konfigurationen der Zucker durch Emil Fischer vor nunmehr hundert Jahren<sup>[4, 5]</sup> ist eine weitere überragende forscherrische Leistung, deren Bedeutung für die Entwicklung der Organischen Chemie zumeist verkannt wird.

Die Essenz dessen, was zum Zuckerstammbaum wurde und den Grundstein legte für eine neue, heute noch gebräuchliche Schreibweise von Stereoformeln, ist in zwei Veröffentlichungen Fischers (Abb. 1) enthalten, die beide 1891, nur zwei Monate auseinander, in den *Berichten der Deutschen Chemischen Gesellschaft* erschienen und den gleichen bescheidenen Titel trugen: „Über die Configuration des

[\*] Prof. Dr. F. W. Lichtenhaller  
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule  
Petersenstraße 22, W-6100 Darmstadt

[\*\*] Nach einem Gedenkvortrag beim 203. American Chemical Society Meeting in San Francisco am 8. April 1992 anlässlich des Symposiums „Emil Fischer—100 Years of Carbohydrate Chemistry“. Dieser Beitrag ist Professor Klaus Hafner zum 65. Geburtstag gewidmet; seine eindrucksvolle Würdigung Kekulés zu dessen 150. Geburtstag [1] gab wesentliche Anstoße zu dieser Abhandlung.



Abb. 1. Emil Fischer (1852–1919) im Jahr 1889 [6].

Traubenzuckers und seiner Isomeren“<sup>[4, 5]</sup>. Der Eingangssatz der ersten dieser beiden Arbeiten (Abb. 2) läßt jedoch klar erkennen, welch grundlegende Frage darin aufgegriffen und offensichtlich einer Lösung zugeführt wurde. Er kündigt nicht nur den Beginn einer rationalen Kohlenhydratchemie an, sondern vielmehr den angewandter organischer Stereochemie, denn er beinhaltet die Anwendbarkeit der Theorie des „asymmetrischen Kohlenstoffatoms“ in besonders komplizierten Fällen und damit deren uneingeschränkte Gültigkeit. Dies sollte die Entwicklung der Organischen Chemie in einem Maße beeinflussen, das nur dem Impakt vergleichbar ist, den 25 Jahre vorher die Kekulésche Benzolformel hatte.

Heutige Lehrbücher vermitteln den trügerischen Eindruck, die Chemie habe sich in einem logisch geordneten, kontinuierlich fortschreitenden Prozeß entwickelt – ein Eindruck, der Fischers überragende forscherische Leistung zu einer selbstverständlichen, sich aus der historischen Situation zwangsläufig ergebenden Entwicklung herabstuft. Diese Fehleinschätzung negiert nicht nur die zahlreichen Zufallsergebnisse, die diese Arbeiten maßgeblich beeinflußten, sondern vernachläßigt auch augenfällig das menschliche Bemühen, die jahrelange geistige Auseinandersetzung mit dem Problem und die prägende Kraft der Forscherpersönlichkeit, die letztlich diese Leistung hervorbrachten.

Fischers Beweis der relativen Konfigurationen der Zucker ist vielfach gewürdigt worden<sup>[7–14]</sup>. Daß er inzwischen einhundert Jahre alt ist, bietet willkommenen Anlaß, einerseits uns seine Bedeutung für die Entwicklung der Organischen Chemie zu vergegenwärtigen und aus heutiger Sicht neu zu bewerten, andererseits den kreativen Prozessen nachzuspü-

295. **Emil Fischer:** Ueber die Configuration des Traubenzuckers und seiner Isomeren.

[Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Würzburg.]

(Eingegangen am 6. Juni.)

(Vorgetragen von Hrn. Tiemann.)

Alle bisherigen Beobachtungen in der Zuckergruppe stehen mit der Theorie des asymmetrischen Kohlenstoffatoms in so vollkommener Uebereinstimmung, daß man schon jetzt den Versuch wagen darf, dieselbe als Grundlage für die Klassification dieser Substanzen zu benutzen. Die Theorie lässt sechszenh Isomere von der Struktur des Traubenzuckers voraussehen. Diese Zahl reducirt sich auf zehn für ihre Derivate, deren Molekül symmetrisch ist.

Die folgende Tabelle, welche der Broschüre von van't Hoff-Herrmann: »Die Lagerungen der Atome im Raum« Seite 11 entnommen ist, enthält die sechszehn verschiedenen Formen für die Zucker, wovon die Nummern 11–16 identisch werden mit 5–10 bei den sechswertigen Alkoholen und zweibasischen Säuren:

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

Um nun an der Hand der Tatsachen die dem Traubenzucker zugehörige Form auszuwählen, ist es zunächst nötig, die Zuckersäure zu betrachten. Von derselben sind die beiden optisch entgegengesetzten Formen bekannt; ferner entsteht die *d*-Zuckersäure einerseits aus dem Traubenzucker (*d*-Glucose) und andererseits aus der stereoisomeren *d*-Gulose.

Daraus geht hervor, daß die beiden Zuckersäuren unter die Nummern 5–10 fallen müssen; denn nur diese können aus je zwei stereoisomeren Zuckern entstehen.

Unter diesen sechs Nummern sind aber zwei optisch inaktive Systeme (7 und 8), welche mithin wegfallen.

Endlich können noch die Nummern 6 und 10 durch folgende Betrachtung ausgeschlossen werden. Glucose und Mannose unterscheiden sich nur durch die verschiedene Anordnung an dem asymmetrischen Kohlenstoffatom, welches in der nachstehenden Formel mit \* bezeichnet ist:

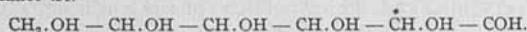


Abb. 2. Titelseite der ersten Veröffentlichung von Fischer 1891 über die Konfiguration der Zucker [4].

ren und die konstruktiven, logischen Folgerungen nachzuvollziehen, die hinter Fischers Lösungsansatz standen. Diese zu erkennen und zu verstehen ist sicherlich eine wichtige Voraussetzung dafür, die heutige Organische Chemie auf demselben forscherischen Niveau weiterzuentwickeln.

Der Versuch, diesen Vorgängen nachzuspüren, beginnt notwendigerweise mit dem Reagens, das Fischer 1884 erstmals auf die ihm zugänglichen Zucker anwendete und dessen



*Frieder Lichtenthaler, geboren 1932 in Heidelberg, studierte von 1952 bis 1956 Chemie an der Universität Heidelberg und promovierte 1959 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<sup>[10d]</sup> – 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.*

gut kristallisierende, wasserunlösliche Produkte ihn veranlaßten, immer tiefer in die damals reichlich verworrene Chemie der Kohlenhydrate einzudringen: das *Phenylhydrazin*, das er 1875, 23 Jahre alt und gerade promoviert, als Assistent in Baeyers Straßburger Laboratorium durch Zufall entdeckte. Die hieraus resultierende Publikation<sup>[15]</sup> (Abb. 3) ist in mehrreli Hinsicht ungewöhnlich. Zum einen erstaunt, daß ihm Baeyer offensichtlich erlaubte, die Arbeit alleine zu publizieren. Daß in der Publikation aber noch nicht einmal eine Danksagung an den Lehrer zu finden ist, überrascht, kann jedoch als Beleg für das Wohlwollen und die Wertschätzung, die Baeyer seinem 18 Jahre jüngeren, begabten Schüler entgegenbrachte, gewertet werden. Zum anderen ist diese Publikation in einem überaus knappen, klaren Stil formuliert, den Fischer zweifellos von seinem Lehrer übernommen hat, und in der ersten Person geschrieben, z.B.

„... so habe ich Versuche in dieser Richtung aufgenommen, und bin dabei zu einer Klasse von gut charakterisierten Basen gekommen, deren Salze sich von denen der Diazokörper durch einen Mehrgehalt von 4 H unterscheiden und für die ich den Namen Hydrazinverbindungen in Vorschlag bringe“ (vgl. Abb. 3),

eine für einen jungen, soeben promovierten Chemiker auffallend selbstbewußte Aussage, und dies um so mehr, als die zugehörige Stammverbindung, das Hydrazin, erst zwölf Jahre später von Curtius<sup>[16]</sup> entdeckt werden sollte.

Die Lektüre dieser ersten selbständigen Arbeit Fischers vermittelt heute, über ein Jahrhundert später, den nachhaltigen Eindruck, an der bescheidenen Quelle dessen zu sitzen,

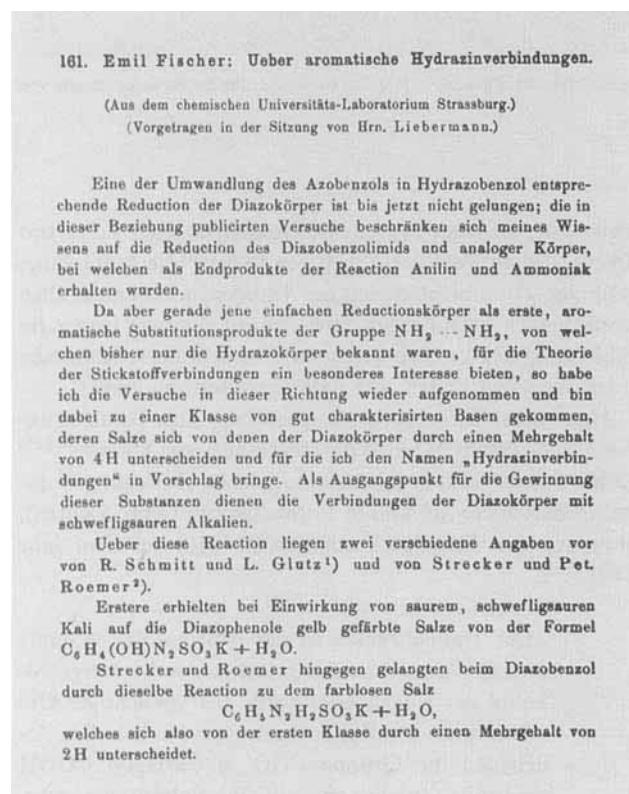


Abb. 3. Titelseite von Fischers Veröffentlichung über die Entdeckung des Phenylhydrazins 1875 [15].

was im Verlauf der folgenden 15 Jahre zu einem mächtigen Strom werden sollte, der nicht nur die Kohlenhydratchemie, sondern die Organische Chemie allgemein grundlegend veränderte.

Die Schule Adolf Baeyers (1835–1917<sup>[17]</sup>), 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 Winter 1878 (Abb. 4) 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 Promotion; links Jacob Volhard (1834–1910), Leiter der analytischen Abteilung, dessen Nachfolger Fischer sowohl in München (1879) als auch in Erlangen (1882) werden sollte. Ganz links Fischers Vetter Otto Fischer (1852–1932), mit dem zusammen er ausgedehnte Untersuchungen über Rosanilinfarbstoffe durchführte<sup>[20]</sup>; stehend Wilhelm Koenigs (1851–1906<sup>[21]</sup>), der später (1900) zusammen mit seinem Mitarbeiter Eduard Knorr die Silbercarbonat-induzierte Glycosidierung von Acetobrom-glucose entdeckte<sup>[22]</sup>, die als Koenigs-Knorr-Reaktion in die Literatur eingegangen ist.

Ein Überblick über die frühen Arbeiten Fischers läßt den merkwürdigen Umstand erkennen, daß er das Phenylhydrazin zwar umgehend mit Aldehyden umsetzte und z.B. die Phenylhydrazone von Acetaldehyd, Benzaldehyd und Furfural in ihrer Struktur eindeutig abklärte<sup>[23]</sup>, daß er den besonderen Wert der Verbindung zur Charakterisierung und Identifizierung von Carbonylverbindungen jedoch erst 1884, fast zehn Jahre später, erkannte, als er sie schließlich mit Zuckern umsetzte<sup>[24]</sup>. Diese Induktionsperiode hatte mehrere Ursachen:

In den Jahren 1876–1880 führte er gemeinsam mit seinem Vetter Otto Fischer ausgedehnte Untersuchungen über Rosanilinfarbstoffe durch, die in grundlegenden Arbeiten<sup>[20]</sup> ihren Niederschlag fanden.

Im Frühjahr 1878 habilitierte sich Fischer; das von der philosophischen Fakultät der Universität München gestellte Vortragsthema lautete: „Die heutigen Aufgaben der Chemie“.

Im Herbst 1878 übernahm er als Nachfolger von Volhard die Leitung der analytischen Abteilung des Baeyerschen Instituts.

1881 begann Fischer seine Purin-Arbeiten mit Untersuchungen zur Struktur des Caffeins, für das er zunächst eine falsche Formel vorschlug<sup>[25]</sup>. Die konsequente Weiterführung dieser Arbeiten führte ihn später zur Klassifizierung der Purine.

1882, im Alter von 30 Jahren, folgte Fischer einem Ruf auf das Ordinariat für Chemie an der Universität Erlangen, wo er sich intensiv mit der Umwandlung von Phenylhydrazin in N-Heterocyclen auseinandersetzte<sup>[26]</sup>, was unter anderem zu der nach ihm benannten Indolsynthese führte<sup>[27]</sup>.

Ein weiterer Grund dafür, daß Phenylhydrazin nicht früher mit Zuckern umgesetzt wurde, obwohl deren „Aldehyd-



Abb. 4. Bild der Baeyer-Gruppe 1878 im Laboratorium der Universität München (Raum der Verbrennungsanalyse) [18]. Die Identifizierung der Personen stammt von Fischers Hand.

Natur“ bekannt war, lag an dem reichlich verworrenen Zustand, in dem sich die Kohlenhydratchemie zu jener Zeit befand. Bedingt durch die Eigenschaften dieser Substanzen war deren Untersuchung mit besonderen Schwierigkeiten behaftet: Zucker kristallisieren aus Sirupen außerordentlich schlecht aus, insbesondere wenn sie als Gemisch vorliegen oder sonstwie verunreinigt sind. Sie ließen sich daher nicht verlässlich analysieren, denn eine Verbindung mußte kristallin sein und bis zu konstantem Schmelzpunkt und Drehwert umkristallisiert werden können, um als rein zu gelten. So nimmt es nicht Wunder, daß frühe Fortschritte auf dem Gebiet der Kohlenhydrate nicht erzielt werden konnten, während zu diesem Zeitpunkt z. B. die Chemie der aromatischen Verbindungen bereits wohlentwickelt war.

Um 1870 kannte man zwei Aldohexosen, Traubenzucker (Glucose) und Galactose, sowie eine Ketose (Lävulose, der Fischer später den Namen Fructose gab). Drei Disaccharide, Saccharose, Lactose und Maltose, waren ebenfalls als definierte Verbindungen charakterisiert. Das experimentelle Material zur Struktur dieser Zucker war zwar überaus spärlich, hatte aber doch allmählich zu der Annahme geführt,

daß sie geradkettige Pentahydroxyaldehyde seien. So vertrat Baeyer in einer Berichte-Arbeit von 1870 [28] die Auffassung, daß „die Zusammensetzung des Traubenzuckers nach allen vorliegenden Erfahrungen entweder mit einer der beiden [in Abbildung 5 links oben gezeigten] Formeln übereinstimmen oder wenigstens ihnen sehr nahe verwandt sein muß.“

Hugo Schiff formulierte im selben Jahr „den Traubenzucker als den ersten Aldehyd des (sechssäurigen) Mannits“ [29] (Abb. 5 oben rechts). Die ausführlichsten Darlegungen dazu, insbesondere mit klaren Formelbildern (Abb. 5 unten), stammen von Rudolph Fittig (1835–1910) aus dem Jahr 1871 [30].

„Der Traubenzucker ist das Aldehyd des Mannits und der Mannit ist der gesättigte, sechssäurige Alkohol des Hexylwasserstoffs. Bei vorsichtiger Oxidation des Traubenzuckers wird wie bei allen Aldehyden die Gruppe CHO in Carboxyl COOH verwandelt, und es entsteht eine einbasische, sechsatomische Säure  $C_6H^{12}O^7$ , die Gluconsäure. Da die Gluconsäure noch eine zweite, der normalen Oxyda-

tion fähige Gruppe  $\text{CH}_2\text{OH}$  enthält, so muß sie bei weiterer Oxydation eine zweibasische Säure liefern. Diese Säure ist die Zuckersäure, welche außer den beiden Carboxylatomen noch vier Atome Hydroxyl enthält.“

Die Fittigschen Formeln zeigen keine stereochemischen Beziehungen der Hydroxygruppen, sie sind jedoch strukturell überraschend klar, auch wenn der Fruchzucker (Fructose) noch mit der Carbonylgruppe an C-3 formuliert wurde (Abb. 5 unten). Allerdings war man 1871 – van't Hoff und Le Bel entwickelten ihre Theorie erst drei Jahre später [2, 3] – weit davon entfernt, die Beziehungen der damals bekannten Zucker untereinander auch nur annähernd zu verstehen.

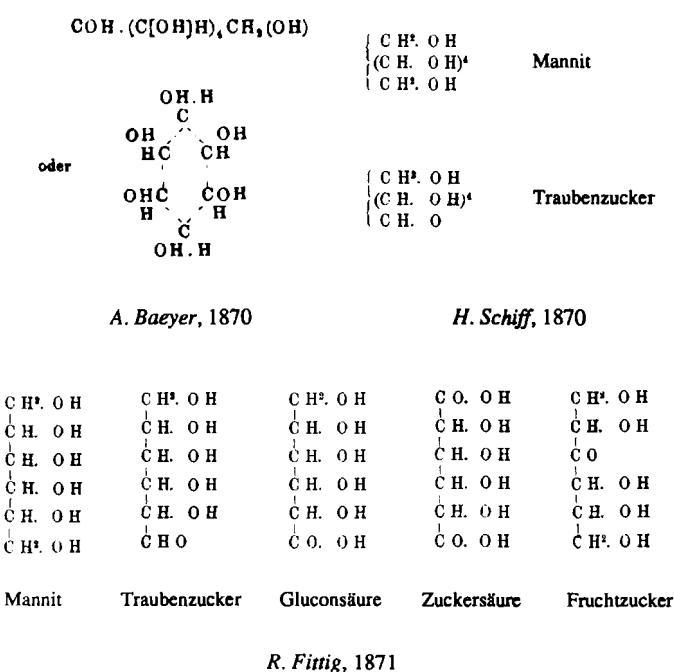


Abb. 5. Vorstellungen zur Struktur von Zuckern um 1870: Adolf Baeyer [28], Hugo Schiff [29], und Rudolph Fittig [30].

Dies erklärt, warum im Verlauf der folgenden 15 Jahre weder experimentell noch vom Verständnis her grundlegende Fortschritte erzielt wurden, außer vielleicht, daß Tollens (Abb. 6) bereits 1883 für Zucker cyclische Halbacetalformen



Abb. 6. Bernhard Tollens (1841–1918) um 1890 [6].

postulierte [31] (Abb. 7): Dextrose (Glucose) bildet einen Sieben- oder Fünfring – der de facto vorliegende Sechsring wurde nicht formuliert –, Lävulose (Fructose) wird die furanide Form zugeschrieben, wie sie ja auch im Rohrzucker (Saccharose) realisiert ist.

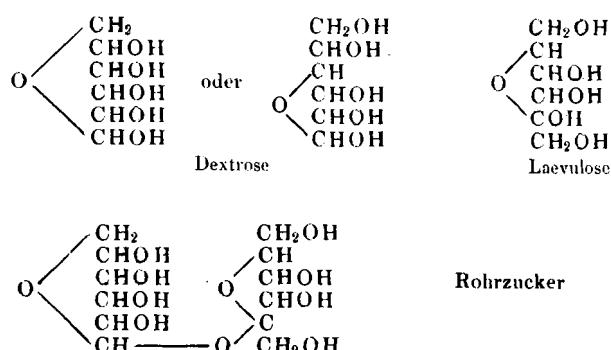


Abb. 7. Tollens Konzeption cyclischer Halbacetalformen für Glucose („Dextrose“), Fructose („Lävulose“) und Saccharose („Rohrzucker“) von 1883 [31].

Ein Jahr nach Tollens' intuitiver Vorwegnahme cyclischer Halbacetalformen, d.h. 1884, begann Fischer mit seinen Untersuchungen über Kohlenhydrate, indem er die damals verfügbaren Zucker Dextrose (Glucose), Lävulose (Fructose), Galactose, Rohrzucker, Maltose und Lactose mit Phenylhydrazin zur Reaktion brachte [24]. Dabei fand er, daß alle beim Erhitzen mit dieser Base in essigsaurer Lösung prächtig kristallisierende, wasserunlösliche Produkte lieferten, die sich hervorragend zur Identifizierung der zugrundeliegenden Zucker eigneten und die er Phenyllosazone nannte. Glucose, Fructose und Rohrzucker bilden jeweils „Phenylglucosazon“, letzterer allerdings wesentlich langsamer, da unter den sauren Bedingungen zunächst Hydrolyse eintreten muß. Fischer erkannte, daß sich der Verlauf der Reaktion von dem bei gewöhnlichen Aldehyden unterschied, jedoch blieben die einzelnen Schritte der Osazonbildung zunächst unklar; er formulierte nur die empirische Gleichung (Abb. 8 oben) und bemerkte [24]: „Über den Verbleib der beiden Wasserstoffatome kann ich nichts Bestimmtes angeben. Da die Reaktion ohne Gasentwicklung verläuft, so scheint neben der Bildung des Osazons ein Reduktionsvorgang stattzufinden, bei welchem jener Wasserstoff verbraucht wird.“

In der folgenden Arbeit, drei Jahre später [32], hatte Fischer allerdings bereits das Zwischenprodukt der Phenylglucosazon-Bildung entdeckt, indem er die Umsetzung in der Kälte durchführte: das wasserlösliche, „den Hydrazinderivaten der gewöhnlichen Aldehyde entsprechende Dextrose-

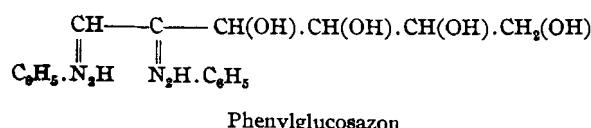
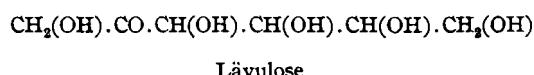
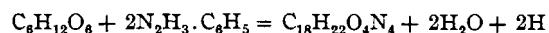


Abb. 8. Osazonbildung aus Glucose und Fructose („Lävulose“) [24, 32].

phenylhydrazone“. Dies lieferte die notwendige Information zur Ableitung der korrekten Konstitutionsformel (Abb. 8 unten)<sup>[32]</sup>.

Diese Osazone und Hydrazone haben jedoch nicht nur bei der Identifizierung der bekannten Zucker wertvolle Dienste geleistet, sie waren auch bei der Synthese neuer von großem Nutzen. So führte die vorsichtige Oxidation von Mannit mit Salpetersäure und die Umsetzung des resultierenden Gemisches mit Phenylhydrazin in der Kälte zu einem in diesem Fall wasserunlöslichen Phenylhydrazone<sup>[33]</sup>, das sich nach der Elementaranalyse als isomer zu dem aus Glucose erhaltenen herausstellte und bei saurer Hydrolyse eine bis dahin unbekannte Hexose lieferte<sup>[34]</sup>. Fischer gab ihr aufgrund ihrer Beziehung zu Mannit den Namen Mannose. Weiterführende Untersuchungen erbrachten dann rasch ein wichtiges konzeptionelles Ergebnis: Glucose und Mannose liefern verschiedene Hydrazone, aber dasselbe Osazon (Abb. 9), müssen folglich 2-epimere Aldosen sein.

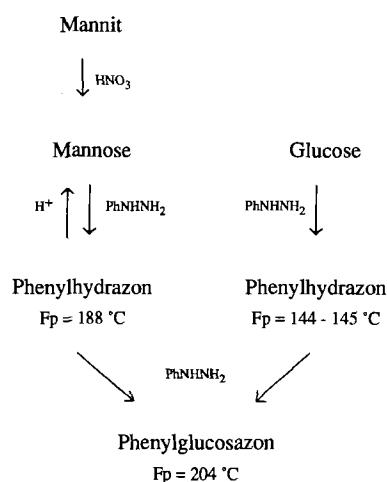
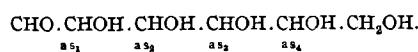


Abb. 9. Mannose und Glucose liefern dasselbe Osazon.

Zur Erklärung dieses Zusammenhangs nutzte Fischer 1889 erstmals die Theorie von van't Hoff und Le Bel<sup>[34]</sup>:

„Dextrose und Mannose bilden in der Zuckergruppe das erste Beispiel von zwei Isomeren, welche gleiche Struktur besitzen und durch die Umwandlung in Phenylglucosazon miteinander verknüpft sind. Für die Erklärung dieser Isomerie stellen wir uns ganz auf den Boden der Le Bel-van't Hoff'schen Theorie. Die folgende Formel enthält 4 asymmetrische Kohlenstoffatome. Es scheint uns zweckmäßig, dieselben durch die Zeichen as<sub>1</sub>, as<sub>2</sub>, as<sub>3</sub> und as<sub>4</sub> (abgeleitet von asymmetrisch) zu unterscheiden, und zwar in folgender Reihenfolge



Jedes dieser vier asymmetrischen Kohlenstoffatome bedingt die Existenz von zwei geometrischen Isomeren, so daß deren nicht weniger als 16 durch die Theorie vorhergesesehen werden. Aus dem vorliegenden experimentellen Material läßt sich nun leicht beweisen, daß die Isomerie von Dextrose und Man-

nose durch das Kohlenstoffatom as<sub>1</sub> bedingt ist. Die Phenylhydrazone der beiden Zucker sind total verschieden, aber sie verwandeln sich beide mit der größten Leichtigkeit in dasselbe Osazon. Das letztere besitzt nun die Strukturformel



in welcher der Kohlenstoff as<sub>1</sub> seine Asymmetrie eingebüßt hat. Da es in hohem Grade unwahrscheinlich ist, daß bei der Osazonbildung, welche so leicht und verhältnismäßig so glatt erfolgt, die Kohlenstoffatome as<sub>2</sub>, as<sub>3</sub>, as<sub>4</sub> ihre Anordnung verändern, so muß man annehmen, daß die Verschiedenheit von Mannose und Dextrose nur auf der Asymmetrie des Kohlenstoffatoms as<sub>1</sub> beruht.“

Die zunächst nur durch Oxidation von Mannit in mäßiger Ausbeute und mit aufwendigen Reinigungsoperationen zugängliche (sirupöse) Mannose wurde bald in großem Maßstab verfügbar durch Isolierung aus natürlichen Quellen. Der aus Orchideenknollen gewinnbare Salepschleim<sup>[35]</sup> und die Samenschalen von Steinnüssen<sup>[36]</sup>, ein seinerzeit zur Knopffabrikation verwendet billiger Rohstoff, erwiesen sich als Polysaccharide der Mannose, die daraus durch saure Hydrolyse freigesetzt wird. So verarbeiteten Fischer und Hirschberger<sup>[37]</sup> Steinnußabfälle im kg-Maßstab zu Mannose und konnten dann die Folgereaktionen im Detail studieren (Abb. 10): Oxidation mit Bromwasser lieferte die zugehörige Aldonsäure, d.h. Mannonsäure, energischere Bedingungen (HNO<sub>3</sub>) führten zur Zuckersäure, die entsprechend als Mannarsäure bezeichnet wurde<sup>[37]</sup>.

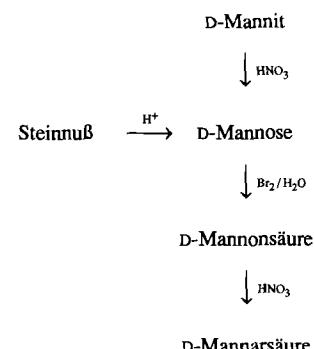


Abb. 10. Erarbeitung der Folgechemie von Mannose, nachdem diese durch Hydrolyse von Steinnußschalen in großem Maßstab zugänglich geworden war [37, 38].

Die Durchführung dieser Arbeiten mit den um 1890 verfügbaren Techniken stellte besondere Anforderungen an das experimentelle Geschick und die Geduld von Fischers Mitarbeitern. In einem Brief Fischers an Baeyer, geschrieben am 12. Januar 1889, fand dies beredten Ausdruck<sup>[39]</sup>:

„... Mit den Zuckerarbeiten gehts allmählich vorwärts. Es wird Dich vielleicht interessieren, daß die Glycerose (Oxidationsprodukt des Glycerins) hauptsächlich Dioxyaceton ist, und daß ferner die Mannose (aus Mannit) das geometrische Isomere

des Traubenzuckers ist. Leider sind die experimentellen Schwierigkeiten in dieser Gruppe so groß, daß der einzelne Versuch mehr Wochen in Anspruch nimmt als bei anderen Körpern Stunden und daß man deshalb auch nur selten einen Studierenden für dieselben gebrauchen kann. Ich bin jetzt wirklich oft in Verlegenheit, Themas für die Doktorarbeiten ausfindig zu machen.“

Parallel zu diesen Arbeiten liefen die Untersuchungen von Heinrich Kiliani (1855–1945<sup>[40]</sup>), der ab 1885<sup>[41]</sup> die Cyanhydrinsynthese in die Zuckerchemie einführte und damit Grundlegendes zur Entwirrung der Zuckerkonfigurationen beitrug. Die aus Fructose<sup>[41]</sup>, Glucose<sup>[42]</sup>, Galactose<sup>[43]</sup> und Arabinose<sup>[44]</sup> hergestellten Cyanhydrine liefern bei der Hydrolyse die um ein Kohlenstoffatom reicherer Oxycarbonäuren, deren Behandlung mit Iodwasserstoff/rotem Phosphor zu den Hydroxygruppen-freien Alkansäuren führt. Auf diesem Weg erbrachte Kiliani überzeugende Beweise, daß die natürliche (L)-Arabinose eine geradkettige Aldopentose ist<sup>[44]</sup>, daß Glucose und Galactose unverzweigte Ketten aus sechs Kohlenstoffatomen enthalten<sup>[42, 43]</sup> und daß Fructose, aus der die 2-Methyl-verzweigte Capronsäure entsteht, die Carbonylgruppe an C-2 trägt<sup>[41]</sup> (Abb. 11).

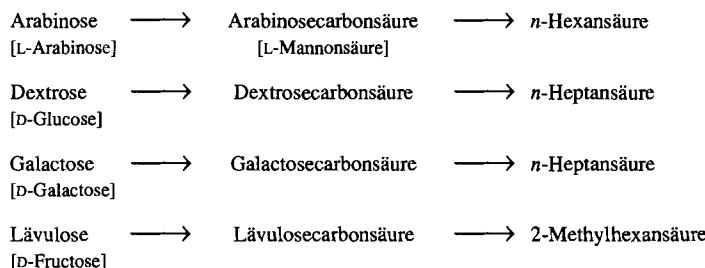


Abb. 11. Kilianis Untersuchungen in den Jahren 1885–1889 [41–44]: Cyanhydrinsynthese ausgehend von den damals bekannten Zuckern und nachfolgende Hydrolyse führte zu den um ein C-Atom reicherer Polyhydroxycarbonäuren; ihre reduktive „Enthydroxylierung“ mit Iodwasserstoff/rotem Phosphor zu den entsprechenden Alkansäuren erbrachte erstmals den eindeutigen Beweis, daß die C-Kette dieser Zucker unverzweigt ist.

Auf dieser Stufe der sich allmählich offenbarenden Wechselbeziehungen zwischen den Zuckern machte Fischer eine Beobachtung, die ihn zu einer grundlegenden Einsicht führte: Die durch Oxidation von natürlicher Mannose gewonnene Mannonsäure erwies sich hinsichtlich Schmelzpunkt und

Drehwert – der Vergleich erfolgte auf der Stufe des gut kristallisierenden Lactons – als identisch mit der Arabinosecarbonsäure Kilianis, die Drehrichtungen jedoch waren entgegengesetzt<sup>[45]</sup> (Abb. 12). Also waren die Produkte Enantiomere, eine Folgerung, die umgehend durch entsprechende Vergleiche auf der Stufe der Mannarsäuren, der Zucker selbst und der Zuckeralkohole erhärtet wurde<sup>[45]</sup>. Dies führte zum ersten vollständigen Satz von Enantiomeren in der Zuckergruppe.

Im ersten, seine Zuckerarbeiten zusammenfassenden Vortrag<sup>[46]</sup> äußerte sich Fischer hierzu:

„.... die Kenntnis der Mannose ist für die Erforschung der Zuckergruppe von besonderem Einfluß gewesen, denn die Beobachtung, daß die aus dem Zucker entstehende Mannonsäure das optische Isomere der Arabinosecarbonsäure ist, lieferte den Schlüssel für die Aufklärung der Mannit-Gruppe.“

Daß Lactone von Zuckersäuren durch Natriumamalgam zu den entsprechenden Aldosen reduziert werden können, hatte Fischer bereits 1889 entdeckt<sup>[47]</sup>. Die Kombination dieser Reduktion mit der Cyanhydrinreaktion von Kiliani – in ihren verschiedenen experimentellen Varianten als Kiliani-Fischer-Synthese in die Literatur eingegangen – wurde nicht nur ein Standardverfahren zur Kettenverlängerung von Zuckern, das bereits Fischer ausgiebig zur Synthese von Heptosen<sup>[48]</sup>, Octosen und Nonosen<sup>[48, 49]</sup> anwendete, sondern sie bot auch die Möglichkeit – für die Zeit um 1890 wohl wichtiger – die relativen Konfigurationen von Zuckern zu korrelieren.

Vor hundert Jahren war die Reindarstellung einer Verbindung und ihre eindeutige Identifizierung eine schwierige Aufgabe, deren Lösung Kristallinität der Verbindung und neben einem vorzugsweise scharfen Schmelzpunkt einen konstanten Drehwert erforderte. Hexonsäuren bilden zwar gut kristallisierende Lactone, aber nur unter speziellen Bedingungen; dazu zeigen diese Lactone Mutarotation, was sie für exakte Drehwertvergleiche nicht gerade prädestiniert.

Hier erwies sich Phenylhydrazin zum zweiten Mal – und ebenso zufällig wie bei der Osazonbildung – als das Reagens der Wahl: Beim Erhitzen einer Aldonsäure mit Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung bilden sich die Phenylhydrazide dieser Aldonsäuren, die außerordentlich gut kristallisieren, einen scharfen Schmelzpunkt und konstanten Drehwert aufweisen und folglich ideale Derivate für die Reinigung und Charakterisierung der Zuckersäuren sind<sup>[50]</sup>.

Als daraufhin Fischer Kilianis Cyanhydrinreaktion mit der natürlichen, aus dem Mark von Zuckerrüben gewonnenen (L)-Arabinose nacharbeitete und die (vermeintlich) nur „Arabinosecarbonsäure“ (L-Mannonsäure) enthaltende Reaktionslösung mit Phenylhydrazin erhielt, erhielt er nicht nur ein, sondern zwei Phenylhydrazide. Beide kristallisierten in Form von Prismen, zeigten jedoch unterschiedliche Schmelzpunkte, und das niedriger schmelzende erwies sich – nach aufwendiger Reinigung und besonders sorgfältig durchgeföhrten Vergleichen<sup>[51]</sup> – als das Enantiomer des aus natürlicher (D)-Glucose analog hergestellten Phenylhydrazids. Auf diese Art wurde ein zweiter vollständiger Satz von Enantiomeren zugänglich (Abb. 13).

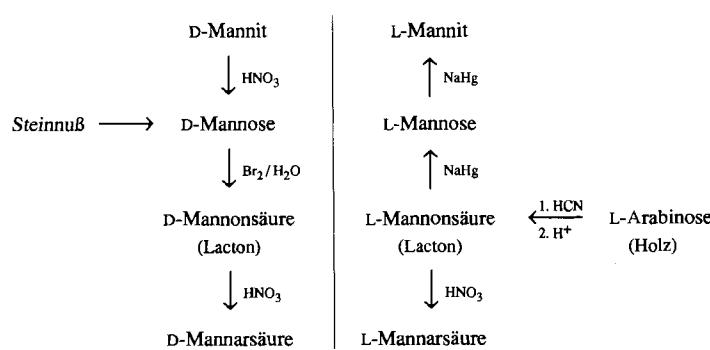


Abb. 12. Erarbeitung des ersten vollständigen Satzes von Enantiomeren in der Zuckergruppe durch Fischer [45].

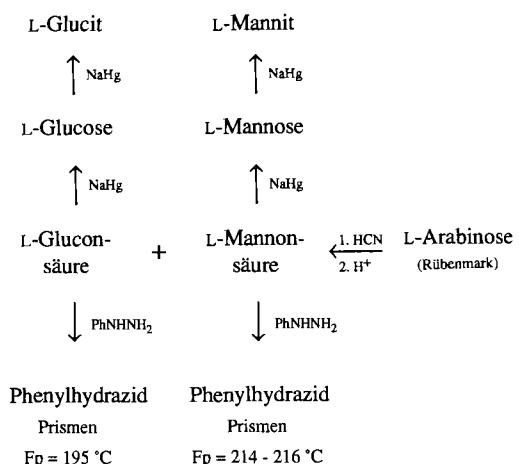


Abb. 13. Das erste Beispiel für eine asymmetrische Synthese in der Literatur: Nicht nur L-Mannonsäure wird durch Cyanhydrinsynthese aus L-Arabinose gebildet, sondern auch die 2-epimere L-Gluconsäure, nachgewiesen auf der Stufe der gut kristallisierenden Phenylhydrazide [51].

Tatsächlich ist dies das erste Beispiel einer asymmetrischen Synthese, was Fischer mit den folgenden Worten kommentierte [52]:

„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 Natriumamalgamreduktion von Fructose lieferte nicht nur Mannit, sondern auch Sorbit [53]. Die grundsätzliche Bedeutung dieses Befundes wurde klar erkannt:

„Die Reduktion der Fructose ist die zweite Reaktion, welche in der Zuckerguppe 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“ [53].

Wichtige Erkenntnisse – ein weiterer Meilenstein auf dem Weg zu den Konfigurationen der Zucker – erwuchsen aus der Chemie der Xylose [54]. Die Entdeckung dieses Zuckers 1886 in Holz („Holzzucker“) [55] und die Abklärung seiner Pentosestruktur zwei Jahre später durch Tollens et al. [56] kam Fischers Arbeiten sehr gelegen, und er bezog diesen Zucker sofort in seine Untersuchungen mit ein. Bereits 1890 [57] hatte er durch Cyanhydrinsynthese eine Hexonsäure hergestellt, deren prächtig kristallisierendes Lacton mit keinem der bislang bekannten übereinstimmte; es ließ sich zu einem neuen Zucker reduzieren, der den Namen Gulose erhielt „durch Verstellung der Buchstaben l und u in Glucose unter Weglassung des c“ [57], der Hexonsäurevorläufer entsprechend die Bezeichnung Gulonsäure. Deren Salpetersäureoxidation lieferte die zugehörige 1,6-Diabonsäure, die sich, sicherlich zur Überraschung von Fischer und Stahel [58], als optischer

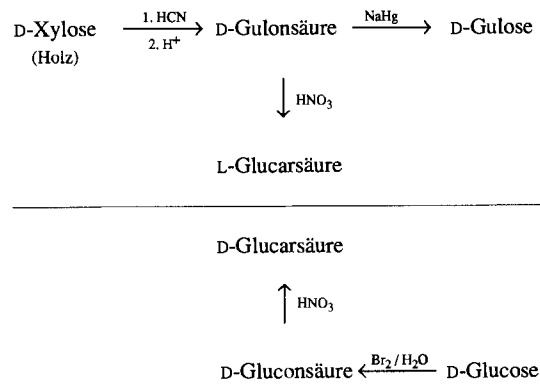


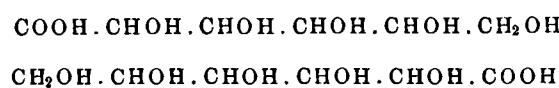
Abb. 14. Experimente, die D-Glucose und D-Gulose aufgrund ihrer enantiomeren 1,6-Dicarbonsäuren als Kopf-Fuß-Enantiomere ausweisen [58, 59].

Antipode derjenigen Zucksäure herausstellte, die bei analoger Oxidation aus Traubenzucker gebildet wird. In Abbildung 14 sind die durch diese Reaktionen offengelegten Beziehungen zwischen Glucose und Gulose zusammengestellt, wobei – ebenso wie von Fischer damals – auf Formelbilder verzichtet wurde, jedoch die später eingeführten [38 a, b] D- und L-Symbole bereits verwendet sind.

Die Richtigkeit dieser Wechselbeziehungen konnte durch einen zweiten Satz von Reaktionen belegt werden [59]: Natriumamalgamreduktion der sich von Glucose ableitenden „Zuckerlactonsäure“ (d.h. D-Glucarsäure-1,4-lacton) führte zu einer „Aldehydsäure“ (D-Glucuronsäure), die identisch war mit einer zwölf Jahre zuvor von Schmiedeberg und Meyer [60] aus Harn isolierten Verbindung. Weiterreduktion lieferte die L-Gulonsäure [59, 61], d.h. den optischen Antipoden zu der aus Xylose durch Cyanhydrinsynthese erhaltenen Säure [62]. Dieser Antipode wiederum konnte in Form seines 1,4-Lactons zu L-Gulose reduziert werden [59].

Die durch diese Reaktionsfolgen aufgedeckten konfigurativen Zusammenhänge hat Fischer sofort dahingehend deutet, daß Glucose und Gulose hinsichtlich ihrer vier Asymmetriezentren Kopf-Fuß-Isomere sind. Eine Passage aus der diesbezüglichen Publikation mit Piloyt [59] lässt den dadurch erreichten Kenntnisstand besonders deutlich erkennen:

„Eine einfache Betrachtung ergibt, dass Glucon- und Gulonsäure die gleiche Struktur und eine sehr ähnliche Configuration besitzen. Sie unterscheiden sich nur durch die Stellung des Carboxyls, wie folgende beiden Formeln



welche stereometrisch aufzufassen sind, zeigen sollen. Glucon- und Gulonsäure bilden mithin das erste Beispiel von stereoisomeren Substanzen, welche zu einem identischen Producte führen, wenn das Moleköl durch Verwandlung der endständigen Alkoholgruppe in Carboxyl symmetrisch wird. Diese Beobachtung scheint uns eine wichtige Bestätigung der Theorie vom asymmetrischen Kohlenstoffatom. Nach derselben existieren 16 Isomere von der Struktur der Gluconsäure. Diese Zahl reducirt sich auf 10 für die zugehörigen zweibasischen Säuren.

Man ersieht daraus, dass man bald im Stande sein wird, aus den tatsächlichen Beobachtungen die Configuration der Glieder der Zuckergruppe im Sinne der Le Bel-van't Hoff'schen Theorie festzustellen.“

Obwohl die Strukturformeln im Zitat „stereometrisch“ aufzufassen sind, vermeidet Fischer auch hier noch – Anfang 1891, ein halbes Jahr vor der Klärung der Zuckerkonfigurationen – jegliche graphische Darstellung konfigurativer Zusammenhänge; erst nach den beiden Pionierarbeiten vom Herbst 1891<sup>[4, 5]</sup> sollte sich dies grundlegend ändern.

Den Schlussstein in dem sich immer klarer abzeichnenden Gebäude der Zuckerkonfigurationen setzte Fischer mit den Drehwerten der sich von den beiden bekannten Pentosen ableitenden Zuckeralkohole und 1,5-Dicarbonsäuren. Die natürliche (L)-Arabinose liefert bei der Reduktion den schön kristallisierenden Arabinit, der nach Kiliani<sup>[63]</sup> „selbst in 10prozentiger Lösung keine sicher bestimmmbare Ablenkung des polarisierten Lichts bewirkt“; da sich auch der aus D-Xylose analog hergestellte, sirupöse Xylit als optisch inaktiv erwies<sup>[64]</sup>, waren beides *meso*-Verbindungen, d.h. das mittlere C-Atom trägt zwei gleiche, konfigurativer spiegelbildliche Substituenten. Diese Schlussfolgerung war für Fischer jedoch zu bedeutsam, als daß er sich auf die optische Inaktivität von zwei Zuckeralkoholen verlassen hätte, zudem bekannt war, daß Zuckeralkohole nur recht geringe Drehwerte aufweisen.

Tatsächlich ergab die Überprüfung auf der Stufe der zugehörigen, durch Salpetersäureoxidation hergestellten 1,5-Dicarbonsäuren ein anderes Bild (Abb. 15): Die aus Xylose

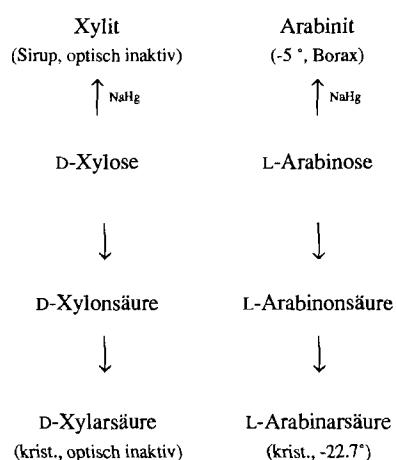


Abb. 15. Korrelation zwischen Konfiguration und optischer Aktivität der Pentose und der zugehörigen Trihydroxyglutarsäuren.

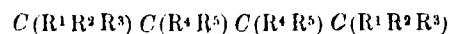
erhaltene Säure erwies sich in der Tat als optisch inaktiv, die Arabinarsäure dagegen hatte einen deutlich negativen Drehwert. Fischer überprüfte daher nochmals das Drehverhalten von Arabinit, fand die Angaben Kilianis korrekt, konnte aber nach Zusatz von Borax, d.h. für den Arabinit-Borsäure-Komplex, eine geringe negative Drehung nachweisen<sup>[64]</sup>. Das in Abbildung 15 dargelegte Reaktionsschema war so in sich schlüssig geworden: Nur die sich von Xylose ableitende Trihydroxyglutarsäure weist Endgruppensymmetrie auf.

Diese reichlich nüchternen experimentellen Fakten lassen sich erfreulicherweise auch in einem ganz anderen Lichte sehen, denn in seiner Autobiographie<sup>[19]</sup> beschreibt Fischer

eine Episode, die nicht nur seine konstante gedankliche Auseinandersetzung mit den Zuckerkonfigurationen belegt, sondern auch einen erfrischend persönlichen Einblick in die enge Beziehung zu seinem 18 Jahre älteren Lehrer Baeyer gibt<sup>[65]</sup>:

„Die Osterferien 1891 verbrachte ich zu Bordighera an der Riviera di Ponente in Gesellschaft von Baeyer. Selbstverständlich fehlte es auch bei dem Zusammenleben an der Riviera, besonders auf den Spaziergängen, nicht an wissenschaftlichen Gesprächen, und es gab wohl kaum ein wichtiges Problem der Chemie, das wir nicht behandelt hätten. In besonderer Erinnerung ist mir eine stereochemische Frage geblieben. Im voraufgegangenen Winter 1890/91 hatte ich mich mit der Aufgabe beschäftigt, die Konfiguration der Zucker aufzuklären, ohne ganz zum Ziele zu gelangen. Da kam mir in Bordighera der Gedanke, die Entscheidung über die Konfiguration der Pentosen durch ihre Beziehung zu den Trihydroxyglutarsäuren zu treffen. Leider konnte ich wegen Mangel eines Modells nicht feststellen, wieviel solcher Säuren nach der Theorie möglich seien, und ich legte deshalb die Frage Baeyer vor. Er griff solche Dinge mit großer Wärme auf und konstruierte gleich aus Zahntochern und Brotkügelchen Kohlenstoffatommodelle. Aber nach langem Probieren gab auch er die Sache auf, angeblich, weil es ihm zu schwer wurde. Es ist mir erst später in Würzburg durch lange Betrachtung von guten Modellen gelungen, die endgültige Lösung zu finden.“

Diese endgültige Lösung, die Fischer offenbar gefunden hatte, basierte auf der Theorie von Le Bel und van't Hoff<sup>[2, 3]</sup>, die für Fälle mit vier Kohlenstoff-Asymmetriezentren 16 Isomere erwarten läßt. Diese 16 Isomere der Formel



formulierte van't Hoff (Abb. 16) in der in Abbildung 17 dargestellten Weise, bei der die Zeichen + und – den Drehsinn der Substituenten an den einzelnen Chiralitätszentren andeuten.

Demnach sind die Isomere 1 und 4 Enantiomere, ebenso wie die Isomere 2 und 3. Die zwölf weiteren sind übereinander aufgelistet, um ihre Kopf-Fuß-Spiegelbildsymmetrie auf-



Abb. 16. J. H. van't Hoff (1852–1911) um 1889 [6].

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

Abb. 17. van't Hoff's Voraussage der Konfigurationsisomere für Verbindungen mit vier Kohlenstoff-Asymmetrienzentren in der Notation mit + und - [3].

zuzeigen: Isomer 5 ist das Enantiomer von 11; im selben Verhältnis stehen 6 und 12, 7 und 13 usw. Im Falle identischer Substituenten an beiden Enden – d.h. im Falle der Hexite und 1,6-Dicarbonsäuren – werden die Isomere 5 und 11, 6 und 12 bis 10 und 16 jeweils identisch, so daß sich die Gesamtzahl der Isomere auf zehn verringert.

Die Aufgabe, die Fischer sich gestellt hatte, war keine geringere, als unter diesen 16 Konfigurationen diejenige herauszufinden, die dem „Traubenzucker und seinen Isomeren“ (Titel der ersten Publikation, vgl. Abb. 2) zukommt – auf der Basis der im wesentlichen von ihm selbst erarbeiteten experimentellen Fakten. Dies erforderte Modelle. Die von van't Hoff für seine theoretischen Ableitungen benutzten sind in Abbildung 18 wiedergegeben, und es ist anzunehmen, daß auch Fischer sie verwendete, zumal im Anhang der van't Hoff'schen Broschüre detaillierte Anweisungen für ihre Herstellung aus „mäßig dickem Cartonpapier“ [3] gegeben werden. Daneben erwähnt Fischer jedoch ausdrücklich [5] die

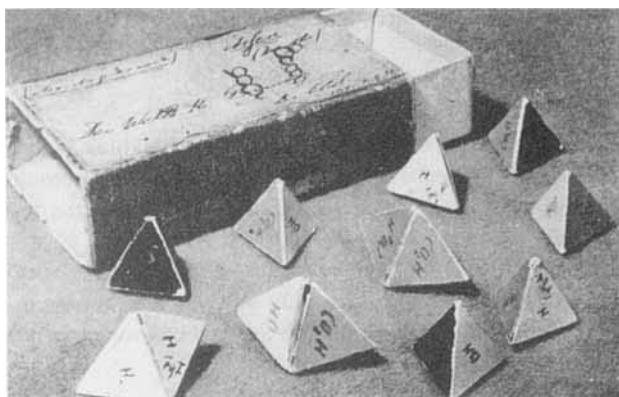


Abb. 18. „Match box“-Modelle von van't Hoff (aus dem Chemie-Museum im Maison de la Chimie der Französischen Chemischen Gesellschaft in Paris).

Benutzung der „so bequemen Friedländer'schen Gummimodelle“, die V. Meyer folgendermaßen beschrieben hat [6]:

„Diese bestehen aus je vier kurzen Gummischläuchen, deren lichte Weite etwa der Dicke eines Zündholzes gleich ist, und die in der Mitte zusammengelötet sind; sie erstrecken sich in derselben Weise, wie die Drähte an dem älteren Modell, in den Raum. Einwertige Atome werden angedeutet durch kleine Hölzchen mit verschiedenfarbigen Spitzen, welche die Form von Zündhölzern haben.“

Diese Modelle entsprechen bereits weitgehend den heute üblichen. Ihr ausgiebiger Gebrauch und die intensive geistige Auseinandersetzung mit den verfügbaren experimentellen Fakten ermöglichten Fischer schließlich die Enträtselung der Zuckerkonfigurationen, die er zunächst in der van't Hoff'schen (+/-)-Schreibweise präsentierte [4] (Abb. 19): Traubenzucker, die natürliche Glucose, hat die Konfiguration - + + +, Mannose als 2-Epimer entsprechend + + + + und Fructose mit nur drei Asymmetrienzentren die Anordnung + + +.

#### Aldosen: $\text{COH} \cdot \text{CH(OH)} \cdot \text{CH(OH)} \cdot \text{CH(OH)} \cdot \text{CH(OH)} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$

d. Glucose	-	+	+	+
l. Glucose	+	-	-	-
d. Mannose	+	+	+	+
l. Mannose	-	-	-	-

#### Ketosen: $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH(OH)} \cdot \text{CH(OH)} \cdot \text{CH(OH)} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$

d. Fructose	+	+	+
l. Fructose	-	-	-

#### Alkohole: $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CH(OH)} \cdot \text{CH(OH)} \cdot \text{CH(OH)} \cdot \text{CH(OH)} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$

d. Sorbit	-	+	+	+
l. Sorbit	+	-	-	-
d. Mannit	+	+	+	+
l. Mannit	-	-	-	-

#### Zweibasische Säuren: $\text{COOH} \cdot \text{CH(OH)} \cdot \text{CH(OH)} \cdot \text{CH(OH)} \cdot \text{CH(OH)} \cdot \text{COOH}$

d. Zuckersäure	-	+	+	+
l. Zuckersäure	+	-	-	-
d. Mannozuckersäure	+	+	+	+
l. Mannozuckersäure	-	-	-	-

Abb. 19. Fischers Konfigurationszuordnungen für Glucose, Mannose und Fructose in der van't Hoff'schen Bezeichnungsweise [4].

Die Bezeichnung von Konfigurationen nach van't Hoff erwies sich jedoch nicht nur als besonders unpraktisch, sondern sie gibt auch leicht Anlaß zu falschen Schlüssen. So sind die Zeichen + und - in der Weise zu bestimmen, daß der Betrachter den Drehsinn der Substituenten am Chiralitätszentrum vom Zentrum des Moleküls aus ermittelt. Bei Weinsäure ist dieses Zentrum klar: die Verbindungsspitze der beiden Tetraeder, in Abbildung 20 mit \* markiert; Betrachtung des oberen Tetraeders von diesem Bezugspunkt aus erfordert für die an den Eckpunkten befindlichen OH und H, in dieser Reihenfolge, eine Linksdrehung, folglich -; analoge Bewertung des unteren Tetraeders führt entsprechend zu einem +. Beide Zeichen gleichen sich intramolekular aus, wie es auch

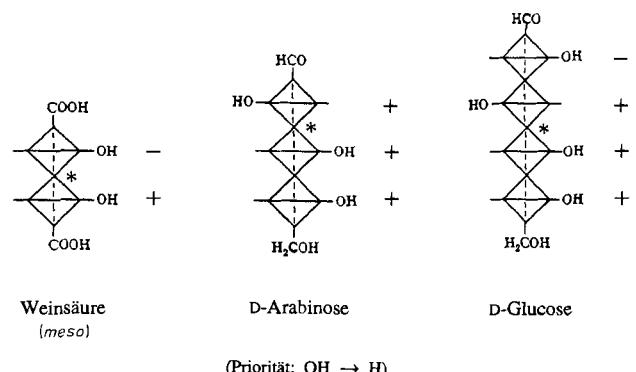


Abb. 20. Ableitung der van't Hoff'schen Zuordnungen + und - ausgehend vom „Zentrum“ des entsprechenden Moleküls (gekennzeichnet mit \*).

die individuellen Rotationsbeiträge der beiden Kohlenstoffatome tun. Die (+−)-Weinsäure ist folglich die *meso*-Form.

Die Situation wird deutlich unübersichtlicher bei Verbindungen mit drei Chiralitätszentren, da das „Zentrum“ des Moleküls definiert werden muß. Im Falle der Pentosen ist dies der Apex, der das erste und zweite Chiralitätszentrum verbindet, was für D-Arabinose + + als Zeichenfolge ergibt; bei Hexosen ist der Bezugspunkt wieder in der Mitte des Moleküls (Abb. 20), was für D-Glucose die bereits erwähnte Konfiguration − + + zur Folge hat.

So nimmt es nicht Wunder, daß Fischer bereits zwei Monate nach der ersten Arbeit eine zweite bei der Redaktion der „Berichte“ einreichte (Eingangsdaten: 6. Juni [4] und 8. August 1891 [5]), in der er die van't Hoff'sche Bezeichnungsweise verwarf (Abb. 21). Das von ihm entwickelte Sy-

eines Zuckers wird mit der Aldehydgruppe oben derart senkrecht orientiert, daß die Bindungen der Kohlenstoffatome untereinander vom Betrachter weg, d.h. in die Papierebene hineinreichen, während die waagerechten C-H- und C-OH-Bindungen nach vorne aus der Papierebene herausragen. Da zwischen enantiomeren Zuckern anhand des experimentellen Materials nicht zu entscheiden war, legte Fischer die Konfiguration des Traubenzuckers – aufgrund seiner Rechtsdrehung zu diesem Zeitpunkt als D-Glucose bezeichnet<sup>[38]</sup> – an einem seiner Asymmetriezentren willkürlich fest: Das unterste Kohlenstoff-Asymmetriezentrum dieser D- (später<sup>[38c,d]</sup> L-) Glucose trägt die OH-Gruppe auf der rechten Seite, „wobei es natürlich unentschieden bleibt, ob bei diesem die Reihenfolge von Hydroxyl und Wasserstoff im Sinne des Uhrzeigers oder umgekehrt statthat“<sup>[5]</sup> (vgl. Abb. 21). Fischers willkürliche Entscheidung, sicherlich beeinflußt von der Rechtsdrehung der Glucose<sup>[38]</sup>, erwies sich als eine sehr glückliche, denn 60 Jahre später konnte Bijvoet mit einer speziellen Röntgenstrukturanalyse-Technik zeigen, daß Fischer die richtige Wahl im absoluten Sinne getroffen hatte<sup>[67]</sup>.

Der von Fischer erbrachte Beweis für „die Konfiguration des Traubenzuckers und seiner Isomeren“ läßt sich mit seinen Projektionsformeln, denen zur Veranschaulichung noch die entsprechenden Tetraeder unterlegt sind, in folgender Weise nachvollziehen<sup>[68]</sup>:

1. Die natürliche, rechtsdrehende Glucose trägt per definitionem die C-5-OH-Gruppe nach rechts und gehört folglich ebenso wie die mit ihr chemisch korrelierten Zucker der D-Reihe an:

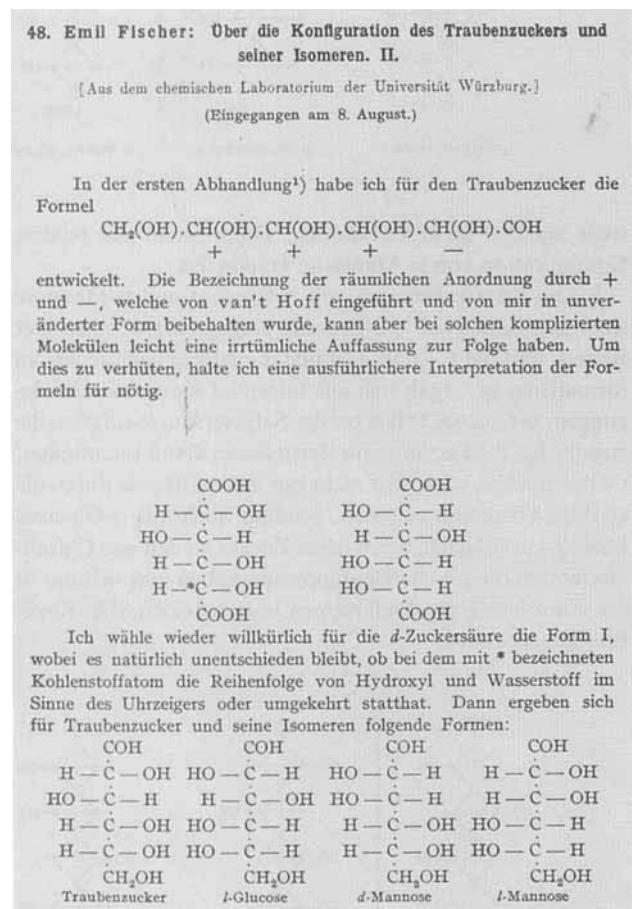
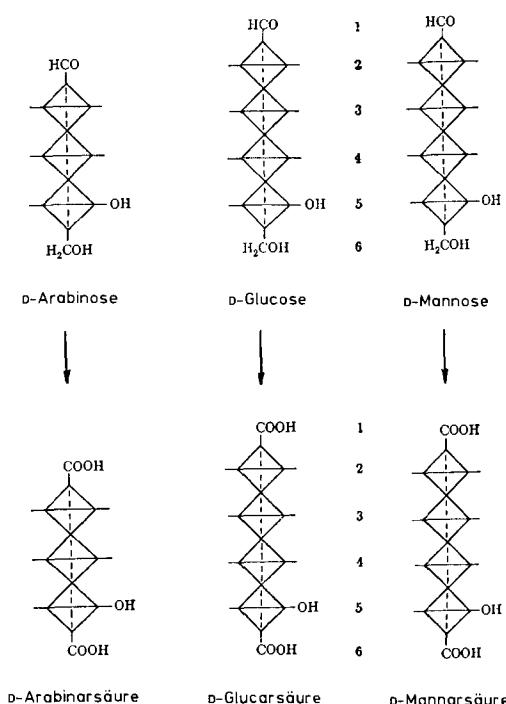


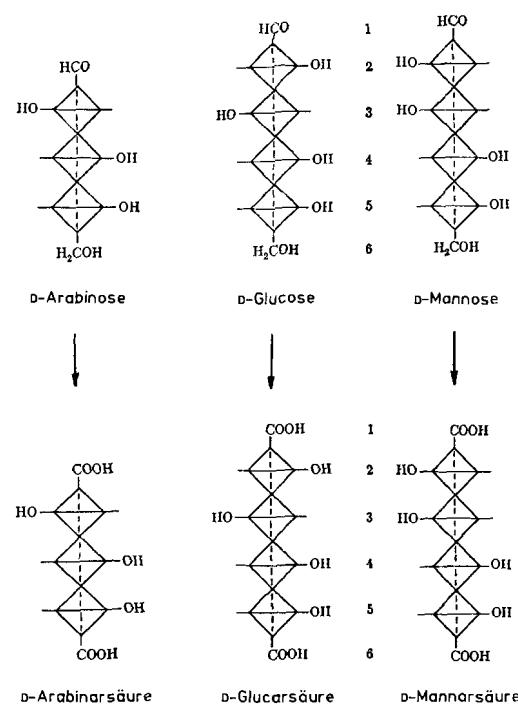
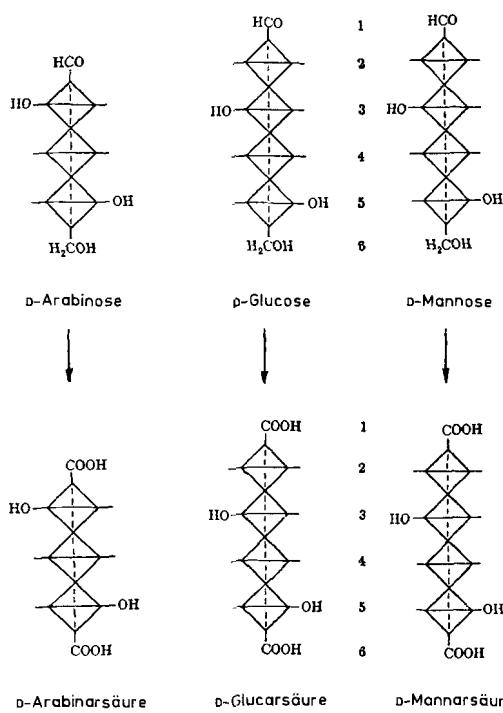
Abb. 21. Fischers zweite Publikation zur Konfiguration der Zucker [5], in der er die Projektionsformeln einführt.

stem zur Bezeichnung von Konfigurationen projiziert die van't Hoff'schen Tetraeder (Abb. 20) in eine Ebene, was in Formeln resultiert (Abb. 21), die einfach zu schreiben und leicht zu visualisieren sind und insbesondere die konfigurationsbezogenen Beziehungen der Hydroxygruppen klar hervortreten lassen.

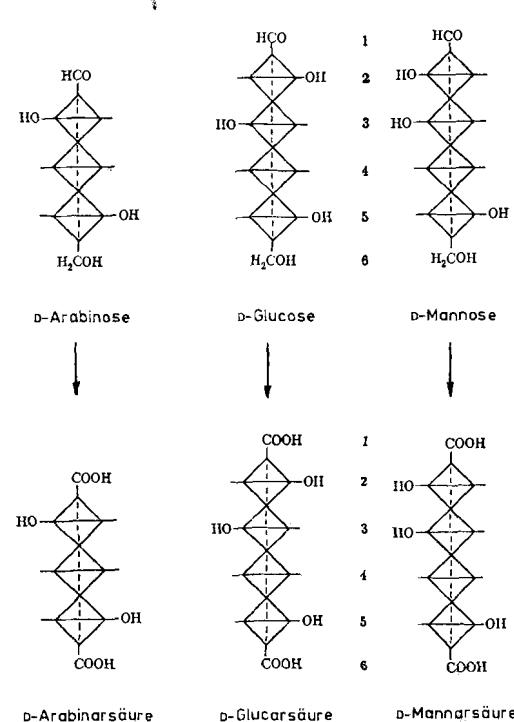
Die Verwendung dieser *Fischer-Projektion* hat sich überraschend schnell durchgesetzt und wurde so zur Standardmethode für die zweidimensionale Abbildung tetraedisch umgebener Kohlenstoffatome. Ihre Benutzung ist selbstverständlich an einige Konventionen geknüpft: Die Kohlenstoffkette



2. Die sich von D-Arabinose ableitende Trioxylglutarsäure ist optisch aktiv, also keine *meso*-Verbindung. Die C-2-OH-Gruppe in der D-Arabinarsäure muß folglich nach links stehen, was entsprechend die relative Konfiguration an C-3 der beiden Hexosen festlegt:



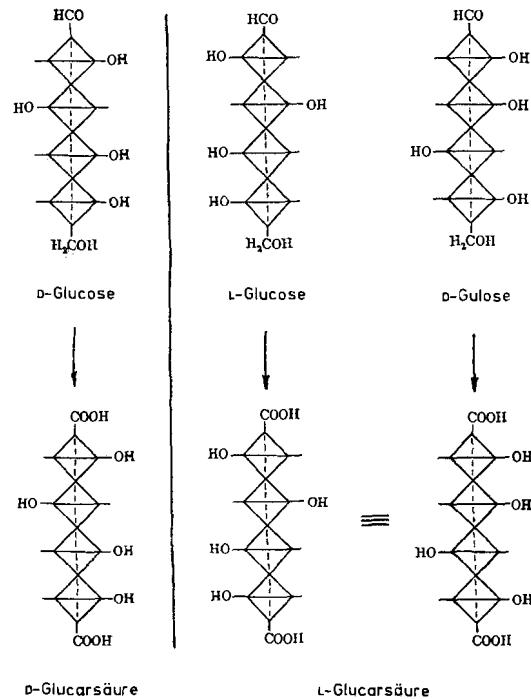
3. D-Glucose und D-Mannose sind C-2-Epimere, haben folglich entgegengesetzte orientierte C-2-OH-Gruppen. In den folgenden Formeln ist die C-2-OH-Gruppe der Glucose – zunächst unbewiesen – nach rechts plaziert, die der Mannose nach links:



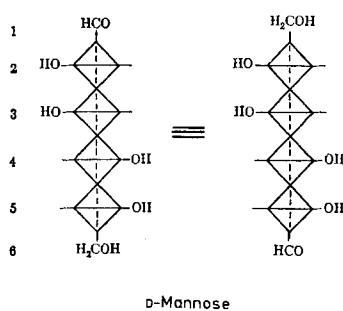
4. Die Konfigurationszuordnung an C-4 kann jetzt leicht über die Symmetrieeigenschaften der beiden Hexarsäuren erfolgen. Sowohl D-Glucarsäure als auch D-Mannarsäure sind optisch aktiv, d.h. die C-4-OH-Gruppe muß jeweils auf der rechten Seite stehen; würde sie nach links formuliert, wäre eine der beiden Dicarbonsäuren zwangsläufig eine op-

tisch inaktive *meso*-Verbindung. Damit steht die relative Konfiguration von D-Arabinose bereits fest:

5. Die Konfigurationen von D-Glucose und D-Mannose sind damit auf zwei C-2-Epimere eingegrenzt worden. Der Beweis, daß die C-2-OH-Gruppe in ersterer nach rechts zu formulieren ist, ergab sich aus folgender Kette von Überlegungen: D-Glucose liefert bei der Salpetersäureoxidation die zugehörige Zuckersäure, D-Glucarsäure; deren Enantiomer, L-Glucarsäure, wird aber nicht nur aus L-Glucose durch die analoge Oxidation erhalten, sondern auch aus D-Glucose. Dies ist nur möglich, wenn beide Zucker an den vier Chiralitätszentren die gleiche Konfiguration haben und sich nur in der Anordnung der Endgruppen unterscheiden, d.h. Kopf-Fuß-Isomere sind:



D-Gulose ergibt beim Austausch von Aldehyd- und 6-Hydroxymethylgruppen eine andere Aldose, L-Glucose. Wendet man dieselbe Operation auf D-Mannose an, ist das Produkt mit der Ausgangsverbindung identisch – ein weiteres, die Richtigkeit der Glucose/Gulose-Korrelation bestätigendes Element:



Mit dieser Kette scharfsinniger Überlegungen war die Beweisführung abgeschlossen und die relativen Konfigurationen der Zucker auf der Basis der Theorie von Le Bel und van't Hoff enträtselt – eine experimentelle und intellektuelle Großtat, die nicht nur die Basis für den Zuckerstammbaum lieferte, wie er sich noch heute – hundert Jahre später – in unseren Lehrbüchern findet (Abb. 22). Vielmehr war zugleich ein überzeugender Beweis für die Richtigkeit der 1891 noch nicht allgemein anerkannten Theorie von van't Hoff

und Le Bel erbracht, der wesentlich zur eigentlich erst dann einsetzenden systematischen Entwicklung der organischen Stereochemie beitrug. Vor 1891 existieren in der Literatur keinerlei verlässliche konfigurative Zuordnungen, und so entwickelten sich die Zucker zum Bezugssystem, auf das die Konfigurationen aller anderen optisch aktiven Verbindungen, insbesondere von Hydroxy- und Aminosäuren, zurückgeführt wurden. Auf dieser Stufe der Entwicklung der Chemie schritt diese also nicht vom Verständnis einfacher Zusammenhänge zum allmählichen Verstehen komplexerer fort, sondern der Weg verlief umgekehrt.

Bezeichnend ist in diesem Zusammenhang, daß eine Reihe von Zeitgenossen Fischers, ebenfalls mit der Chemie der Kohlenhydrate beschäftigt, das gesamte Wissen zur Verfügung hatten, um die Konfiguration der Zucker zu enträtselfen – insbesondere Kiliani<sup>[69]</sup> und Tollens, der wenig später (1895) ein 300seitiges Handbuch über Kohlenhydrate verfaßte<sup>[70]</sup> –, daß es aber der Phantasie, der Kühnheit und des kritischen Verstandes von Emil Fischer bedurfte, um das Problem systematisch anzugehen und nach nur sieben Jahren, unter optimaler Ausschöpfung aller damals verfügbaren Techniken, zu lösen.

Fischers Untersuchungen über Kohlenhydrate, die 1891 in der Konfigurationsermittlung der Zucker kulminierte, sollten nicht die einzige forscherrische Großleistung bleiben, mit der er die Entwicklung der Organischen Chemie maßgeblich beeinflußte. Die in München bereits 1882 begonnenen und erst in Berlin ab 1895 weitergeführten Arbeiten über Purine – diesen Namen hatte Fischer 1884 bereits vorgeschlagen,

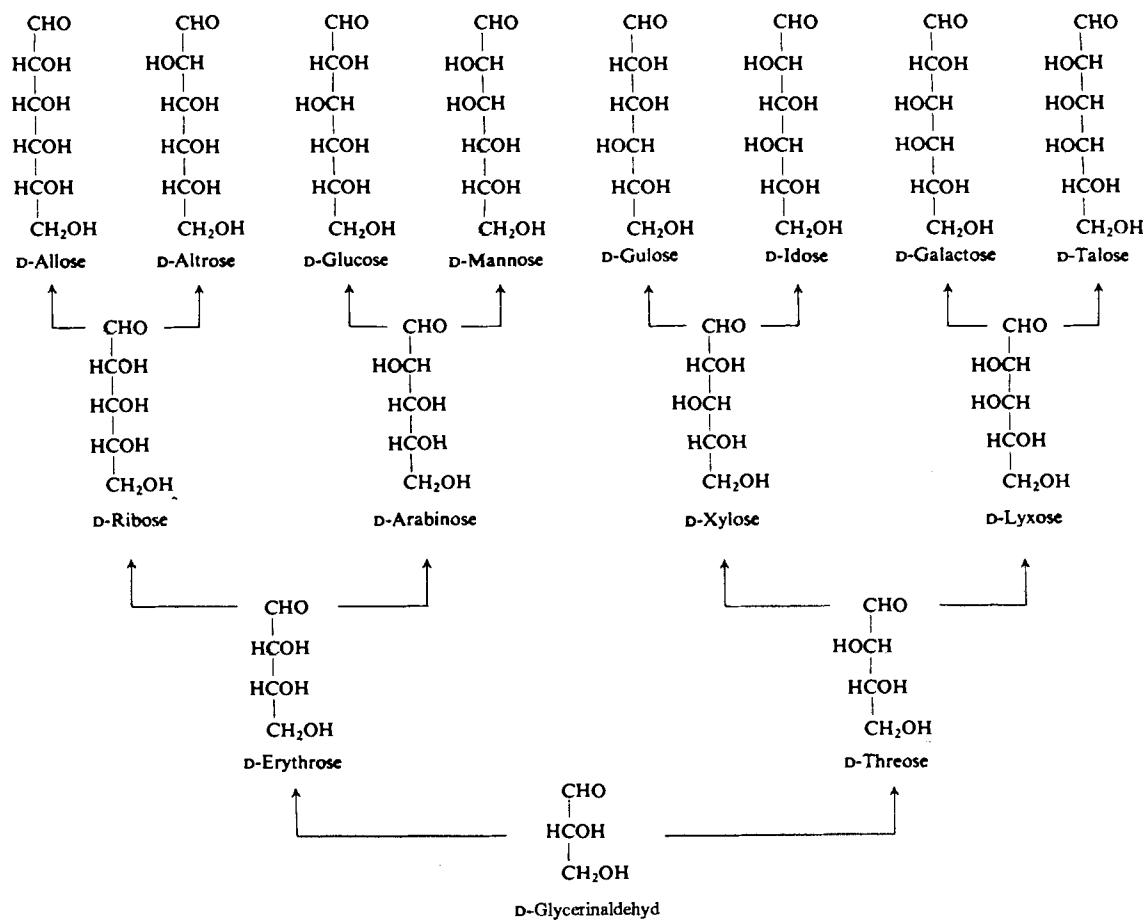


Abb. 22. Zuckerstammbaum für die D-Aldosen.

lange vor der Synthese der Stammverbindung – führten zur Klassifizierung dieser Substanzklasse<sup>[71]</sup> und zur Synthese der ersten Nucleoside<sup>[72]</sup>. Etwa um die Jahrhundertwende begann Fischer auf breiterster Basis seine dritte große Untersuchungsreihe über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine<sup>[73]</sup> und legte damit die chemischen und biochemischen Grundlagen dieses Gebietes. Schließlich nahm er 1908 die Bearbeitung einer weiteren Naturstoffklasse in Angriff, die der Depside, d.h. der Flechtenstoffe und Gerbstoffe<sup>[74]</sup>, und auch hier gelang es ihm, die Basis für die Erschließung dieses Gebietes zu schaffen.

Trotz all dieser überragenden forscherschen Leistungen dürften die synthetisch wie theoretisch brillanten Arbeiten Fischers im Bereich der Zucker der Höhepunkt sowohl seines forscherschen Schaffens als auch seiner Karriere sein: Die unvergleichliche Experimentierkunst, die souveräne Beherrschung der seinerzeit verfügbaren Techniken, sein durchdringender Verstand in der Analyse der Befunde und die Art und Weise, wie er die Theorie von Le Bel und van't Hoff zur Klärung der Zuckerkonfigurationen heranzog, verdienen höchste Bewunderung. Auch seine Zeitgenossen sahen dies so; von den vielen Ehrungen, die er erhielt, seien hier nur zwei erwähnt: 1892, im Alter von 40 Jahren, wurde Fischer auf den im damaligen Deutschland bedeutendsten Lehrstuhl für Chemie berufen, an die Universität Berlin (Abb. 23) als Nachfolger von A. W. von Hofmann (1818–1892), und 1902 erhielt er den Nobel-Preis für Chemie (Abb. 24) – den zweiten überhaupt verliehenen, nachdem ein Jahr zuvor der erste van't Hoff zuerkannt worden war. Der

Präsident der Schwedischen Akademie der Wissenschaften faßte am Schluß seiner Ansprache seine Anerkennung in folgende Worte<sup>[75]</sup>:

„Die besondere Art der Forschung, welche die organische Chemie während der letzten Jahrzehnte charakterisierte, hat in Fischers Zucker- und Purin-Untersuchungen ihre höchste Ausbildung und ihre feinste Gestalt erreicht. In experimenteller Hinsicht sind sie unübertroffen.“

Das Schlußwort dieses Tributs an eine der herausragenden Gestalten unserer Wissenschaft und an eine ihrer wirklich großen Leistungen sei Fischer selbst gegeben. In einem am 23. Juni 1890 auf einer außerordentlichen Sitzung der Deutschen Chemischen Gesellschaft zu Berlin gehaltenen Vortrag<sup>[76]</sup> über den Stand seiner Zuckerarbeiten äußerte er sich in folgender Weise:

„Solche chemischen Untersuchungen, die mit jedem Schritte schwieriger werden, möchte ich mit dem Bau eines Tunnels vergleichen. Ist der Gebirgsstock nicht zu breit, so gelingt es, den Stollen in der einen Richtung durchzutreiben. Im anderen Falle ist der Ingenieur genötigt, die Arbeit auch von der entgegengesetzten Seite zu beginnen. Aber er befindet sich in der glücklichen Lage, durch genaue Vermessungen den Angriffspunkt bestimmen zu können und hat die Sicherheit, im Innern beide Strecken zusammenzuführen.“

Unsere Wissenschaft ist leider noch lange nicht deduktiv genug, um solche Berechnungen zu gestatten. Der Chemiker darf deshalb von Glück reden, wenn er von zwei entgegengesetzten Punkten seine Stollen durch die Materie treibt und im Innern, sei es auch nach einigen Zickzackzügen, die Verbindung findet. Ein solch glücklicher Zufall führt mich zum Ziele.“

Dies sollte uns daran erinnern, daß harte experimentelle Arbeit, scharfsinnige Auswertung der Ergebnisse, mathematisch exakte Folgerungen und eine exzellente Strategie nicht alles sind. Glück und Zufall sind ebenso beteiligt bei der Lösung fundamentaler Probleme unserer Wissenschaft.

Eingegangen am 30. April 1992 [A 885]



Abb. 23. Emil Fischer um die Jahrhundertwende in seinem Laboratorium (Friedrich-Wilhelm-Universität Berlin, Hessische Straße) [18].

- [1] A. Kekulé, *Bull Soc. Chim. Fr.* **1865**, 3, 98; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1866**, 137, 129; K. Hafner, *Angew. Chem.* **1979**, 81, 685; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 641.
- [2] J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, 22, 337.
- [3] J. H. van't Hoff, *Die Lagerung der Atome im Raume*, Vieweg, Braunschweig, 1877. Diese 53-Seiten-Schrift ist eine ins Deutsche übertragene, dabei revidierte Form von van't Hoff's Broschüre *La chimie dans l'espace* (Bazendijk, Rotterdam, 1875), die ihrerseits eine von van't Hoff selbst besorgte französische Übersetzung der holländischen Erstschrift *Voorstel tot uitbreiding der tegenwoordig in de scheikunde gebruikte structuurformules in de reïnme* (Greven, Utrecht, 1874) ist. Die deutsche Übersetzung fertigte F. Herrmann auf Veranlassung von J. Wislicenus an, der in seinem Vorwort „dem mehrseitigen, hartnäckigen Mißverständen des Ideeninhalts“ entgegentrat und das van't Hoff'sche Konzept als „einen wirklichen und wichtigen Schritt vorwärts“ bezeichnete. E. Fischer nutzte diese Broschüre von 1877 für seine stereochemischen Überlegungen und zitiert sie als „Broschüre von van't Hoff-Herrmann“ [4].
- [4] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1836.
- [5] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2683.
- [6] Bild aus dem Gratulationsband für August von Kekulé anlässlich seines 60. Geburtstags am 6. September 1889. Das Originaldokument befindet

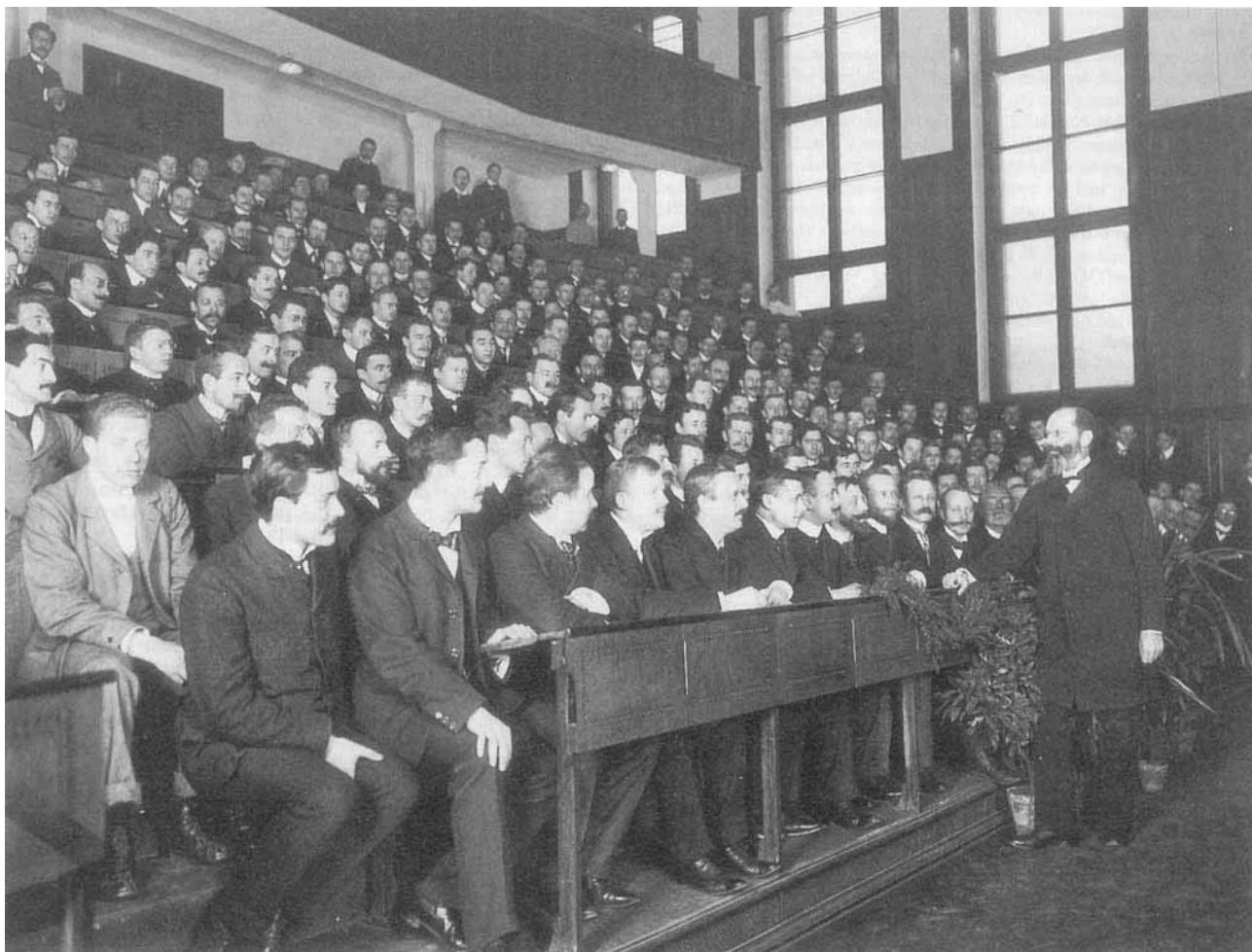
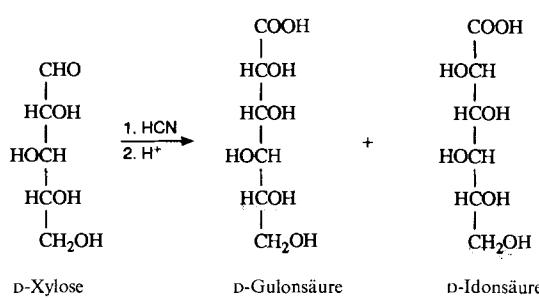


Abb. 24. Festkolloquium am 16. Dezember 1902 im Fischer-Hörsaal des Chemischen Instituts der Universität Berlin, eine Woche nach der Verleihung des Nobel-Preises für Chemie an Emil Fischer [18].

sich im Kekulé-Teilnachlaß des Instituts für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt.

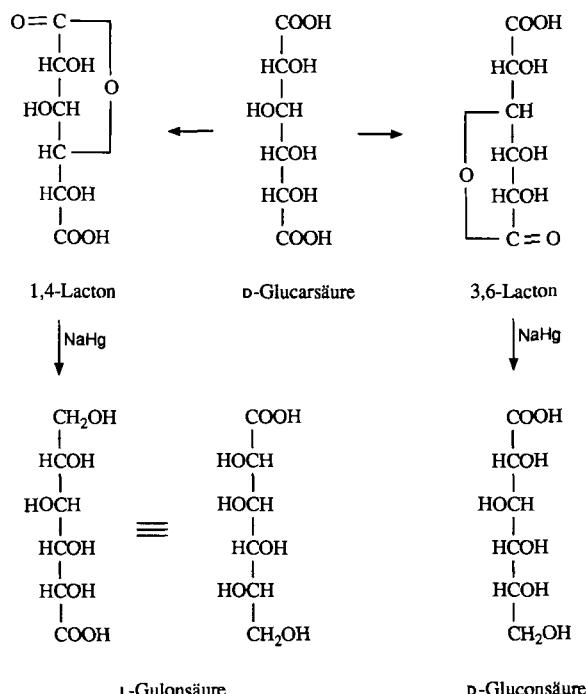
- [7] L. Knorr, „Über die wissenschaftlichen Arbeiten und die Persönlichkeit Emil Fischers“, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, 52, 132–149.
- [8] C. Harries, „Emil Fischer's wissenschaftliche Arbeiten“, *Naturwissenschaften* **1919**, 7, 843–860.
- [9] M. O. Forster, „Emil Fischer Memorial Lecture“, *Trans. Chem. Soc. (London)* **1920**, 117, 1157–1201.
- [10] K. Hoesch, „Emil Fischer, sein Leben und sein Werk“, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1921**, 54 (Sonderheft); unter demselben Titel auch als Buch herausgegeben (1922). Diese in überaus pathetischem Stil gehaltene Fischer-Biographie ist von vielen Zeitgenossen geradezu überschwenglich aufgenommen worden, wie Briefe von C. Duisberg, A. Gabriel, C. Neuberg und H. Pringsheim belegen [10a]. Sie rief allerdings auch scharfe Kritik hervor. C. Harries, Vorlesungsassistent zunächst von A. W. von Hofmann, dann ab 1892 von E. Fischer, war bei Erscheinen der Biographie Präsident der Deutschen Chemischen Gesellschaft, die das Werk in Auftrag gegeben hatte. Er kritisierte [10b], „den eigentümlichen Umstand, daß mir das Manuscript nicht vorgelegt worden ist, wenngleich kaum ein anderer in der Lage gewesen wäre, die historische Grundlage zu prüfen. Es ist eine dichterische Leistung, ein wohlgelungener Dithyrambus auf den vergötterten Lehrer. Man würde es deshalb gern entschuldigen, wenn darin bisweilen sachliche und historische Seiten nicht ganz richtig behandelt sind. Aber leider hat sich der Verfasser in seinem Temperament verleiten lassen, einige Ausführungen zu machen, die das dichterisch Erlaubte überschreiten und aus historischen Gründen, insbesondere im Andenken an meinen alten Lehrer A. W. v. Hofmann, nicht unwidersprochen bleiben dürfen. .... Was ziemlich allgemein beanstandet wird, ist der Vergleich von A. W. v. Hofmann, Adolf v. Baeyer und Viktor Meyer mit Emil Fischer. Es ist gewiss erlaubt, Gegenüberstellungen von berühmten Persönlichkeiten zu machen, protestiert wird aber gegen die Form, in der es hier geschehen ist. Es ergibt sich nämlich daraus recht unverblümt die Absicht, Emil Fischer unbedingt als den grössten unter ihnen herauszuarbeiten. A. W. v. Hofmann und Viktor Meyer kommen nicht gerade gut weg. Man sollte sich doch freuen, dass wir eine solche Reihe erster Grössen gehabt haben und nicht den Versuch machen, einen von ihnen auf Kosten der anderen als den Bedeutendsten zwangswise hinzustellen, noch dazu hier einer mehr oder minder auf den Schultern des anderen gestanden hat.“ – R. Willstätter führt den pathetischen Stil Hoeschs auf den von Bewunderung erfüllten Schüler zurück; auch geht die Biographie „zu wenig zu den Quellen und erscheint, wo sie z.B. Vergleiche zwischen Fischer und Baeyer versucht, kenntnisarm und tatsachenuntreu. Hoesch verkennt das ungekünstelte, selbsttreue, in allen Dingen durch Fleiß die Vollendung anstrebende Wesen des großen Chemikers“ [10c]. – H. O. L. Fischer (1888–1960 [10d]), Emil Fischers Sohn, begrüßte die Hoeschsche Biographie zunächst (1922) überschwenglich: „Ich freue mich, daß Sie Ihre Aufgabe in so schriftstellerisch glänzender, sachlich umfassender und menschlich mitführender, warmherziger Weise gelöst haben [10a]; später (1959) hatte sich diese Ansicht relativiert: „Die Hoesch-Biographie meines Vaters ist unlesbar, auch für einen gebildeten Deutschen“ [10e]. – a) Die diesbezüglichen, aus den Jahren 1922 und 1923 stammenden Briefe an K. Hoesch befinden sich im Emil-Fischer-Nachlaß der Bancroft Library, University of California, Berkeley. b) Vortrag am 9. Juli 1923 in einer Sitzung der Deutschen Chemischen Gesellschaft in Berlin; das Manuscript dieses Vortrags befindet sich im Emil-Fischer-Nachlaß der Bancroft Library. c) R. Willstätter, *Aus meinem Leben*, 3. Aufl., VCH, Weinheim, 1979, S. 212. d) H. O. L. Fischer, „Fifty Years in the Service of Biochemistry“, *Annu. Rev. Biochem.* **1960**, 29, 1–14; F. W. Lichtenthaler, *Carbohydr. Res.* **1987**, 156, 1–22. e) Persönliche Mitteilung an C. E. Ballou und den Autor.
- [11] C. S. Hudson, „Emil Fischer's Discovery of the Configuration of Glucose“, *J. Chem. Educ.* **1941**, 18, 353–357.
- [12] C. S. Hudson, „Historical Aspects of Emil Fischer's Fundamental Conventions for Writing Stereoformulas in a Plane“, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1948**, 3, 1–22.
- [13] K. Freudenberg, „Emil Fischer and His Contribution to Carbohydrate Chemistry“, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1966**, 21, 1–38.
- [14] J. S. Fruton, *Contrasts in Scientific Style. Research Groups in the Chemical and Biochemical Sciences*, Am. Phil. Soc., Philadelphia, 1990, S. 163–229 und 375–403.
- [15] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1875**, 8, 589; G. B. Kauffmann, R. P. Ciula, *J. Chem. Educ.* **1977**, 54, 295.
- [16] T. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1632.

- [17] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 297.
- [18] Das Original und zahlreiche andere Photographien befinden sich im Emil Fischer-Nachlaß der Bancroft Library; der Abdruck erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Dr. R. Rider, Kurator dieser Bibliothek. – Der wissenschaftliche Nachlaß Emil Fischers besteht aus 34 Kartons an Material: Labornotizen, Manuskripte, unter anderem Entwürfe zur Autobiographie *Aus meinem Leben*, die sich von der publizierten Fassung [19] unterscheiden, und ca. 5000 Briefe, meist handgeschrieben, 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, anderen 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. Töllens (20), P. Waider (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). Überraschenderweise enthält die Sammlung auch zwei Briefe von Konrad Adenauer, geschrieben 1918 als Oberbürgermeister von Köln zwecks Errichtung eines Kaiser-Wilhelm-Instituts für Physiologie auf der Basis einer Spende von 1.3 Millionen Goldmark durch einen Kölner Bürger. – Der Nachlaß gelangte nach Berkeley durch H. O. L. Fischer (1888–1960), 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 [10d]. Die Sammlung wurde im November 1970 durch Ruth Fischer der Bancroft Library übertragen.
- [19] E. Fischer, *Aus meinem Leben*, Springer, Berlin, 1987 (Neuausgabe der ursprünglichen Fassung von 1922 mit englischem Kommentar von B. Witkop).
- [20] E. Fischer, O. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1876**, *9*, 891; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1878**, *194*, 242; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, *13*, 2204.
- [21] T. Curtius, J. Bredt, „Wilhelm Koenigs“, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 3787–3830.
- [22] W. Koenigs, E. Knorr, *Sitzungsber. K. Bayr. Akad. Wiss.* **1990**, *30*, 108; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 957.
- [23] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1876**, *9*, 880; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1878**, *190*, 134.
- [24] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 579.
- [25] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 637, 1905; *ibid.* **1882**, *15*, 29, 453; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 253.
- [26] E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241; E. Fischer, O. Hess, *ibid.* **1884**, *17*, 559; E. Fischer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1886**, *236*, 116.
- [27] P. A. Roussel, *J. Chem. Educ.* **1953**, *30*, 122; B. Robinson, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373.
- [28] A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1870**, *3*, 67.
- [29] H. Schiff, *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, *154*, 344.
- [30] R. Fittig, *Über die Constitution der sogenannten Kohlenhydrate*, L. F. Fues, Tübingen, 1871; diese Abhandlung war der Einladung zur akademischen Feier des Geburtstags seiner Majestät des Königs Karl von Württemberg am 6. März 1871 beigefügt. Der offensichtliche Umstand, daß die 35-seitige Abhandlung in dieser Publicationsform nur wenigen zugänglich war, erklärt wohl hinreichend, daß Fittigs wichtiger Beitrag zur Kohlenhydrat-chemie von seinen Zeitgenossen überschaut wurde. Daß die Hessische Landesbibliothek in Darmstadt diese Schrift besitzt, ist sicherlich darauf zurückzuführen, daß der in Darmstadt residierende Großherzog von Hessen eine derartige Einladung erhalten hatte.
- [31] B. Töllens, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 923.
- [32] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 821.
- [33] E. Fischer, J. Hirschberger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 1805.
- [34] E. Fischer, J. Hirschberger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, *22*, 365.
- [35] R. Gans, W. E. Stone, B. Töllens, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 2148; R. Gans, B. Töllens, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1888**, *249*, 256.
- [36] R. Reiss, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, *22*, 609.
- [37] E. Fischer, J. Hirschberger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, *22*, 3218.
- [38] In den Abbildungen 10–15 ist die sich erst allmählich herausschärende Zugehörigkeit der einzelnen Zucker und ihrer Derivate zur *D*- und *L*-Reihe bereits angegeben. Hierbei ist hervorzuheben, daß Fischer erst 1890 [38a] die Symbole *d* und *l* einführte, und zwar mit einer zunächst auf den Drehsinn bezogenen Bedeutung: „Da das Drehvermögen der Derivate öfters wechselt von rechts nach links und umgekehrt, schlage ich vor, alle Verbindungen einer solchen Reihe nach dem Drehvermögen des Aldehyds (Zucker) entweder mit dem Buchstaben *d* (dextro) oder *l* (lävo) zu benennen, gerade so, wie man bei den Benzolderivaten die Buchstaben *o*, *m* und *p* benutzt“ [38a]. Folglich erhielten die natürlichen Zucker Glucose, Galactose und Mannose die Bezeichnung *d*, weil sie nach rechts drehen. Erst in der Folge ging Fischer einen Schritt weiter, „indem ich die Zeichen *d* und *l* nicht in jedem Falle dem optischen Drehvermögen der Substanz anpaße, sondern vielmehr auch benutze, um zwischen nahestehenden Verbindungen den gemeinsamen oder ähnlichen sterischen Aufbau zum Ausdruck zu bringen. So habe ich die natürliche Fructose, welche die gleiche Konfiguration wie die *d*-Glucose besitzt, trotz ihrer Linksdrehung als *d*-Verbindung bezeichnet“ [38b]. 1906 Rosanoff [38c] und 1923 Wohl und Freudenberg [38d] brachten 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 ursprünglich von Rosanoff vorgeschlagene  $\delta$ - und  $\lambda$ -Bezeichnung (anstelle von *d* und *l*) für derart definierte Verbindungen hat sich nicht durchgesetzt, wohl aber – ab 1940 etwa [38e] – die heute allgemein anerkannte *D*- und *L*-Notation [38f]. a) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 370; b) *ibid.* **1907**, *40*, 102; c) M. A. Rosanoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1906**, *28*, 114; d) A. Wohl, K. Freudenberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1923**, *56*, 309. e) In den Monographien von F. Michel (*Chemie der Zucker und Polysaccharide*, 1. Aufl., Akad. Verlagsges., Leipzig, 1939) und H. Elsner (*Grundriss der Kohlenhydratchemie*, Verlag Parey, Berlin, 1941) werden noch ausschließlich die *d*- und *l*-Symbole verwendet. f) 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.
- [39] Der Emil-Fischer-Nachlaß in der Bancroft Library [18] enthält nicht nur 157 Briefe von Baeyer an Fischer, sondern auch, in Kopie, die von Fischer an seinen Mentor.
- [40] W. Hückel, „Heinrich Kiliani“, *Chem. Ber.* **1949**, *82*, 1–IX.
- [41] H. Kiliani, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 3066; *ibid.* **1886**, *19*, 221.
- [42] H. Kiliani, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 3029; *ibid.* **1887**, *20*, 282, 339.
- [43] H. Kiliani, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 767, 1128.
- [44] H. Kiliani, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 915; *ibid.* **1889**, *22*, 521.
- [45] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 370.
- [46] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 2114, Zitat von S. 2123.
- [47] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, *22*, 2204; *ibid.* **1890**, *23*, 930.
- [48] E. Fischer, F. Passmore, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 2226.
- [49] E. Fischer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, *270*, 64; *ibid.* **1895**, *288*, 139.
- [50] E. Fischer, F. Passmore, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, *22*, 2728.
- [51] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 2611.
- [52] Siehe [46], S. 2134.
- [53] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 3684.
- [54] a) Die natürlich vorkommende linksdrehende Xylose – in heutiger Nomenklatur *D*-Xylose – ist von Fischer ursprünglich [58] als *l*-Xylose bezeichnet worden. Entsprechend wurden den durch Cyanhydrinsynthese, Hydrolyse und Reduktion entstehenden Produkten die Bezeichnungen *l*-Gulonsäure und *l*-Gulose gegeben [58]; in Abbildung 14 wurde den vermeintlichen *l*-Verbindungen, da sie sich de facto alle von *D*-Glycerinaldehyd ableiten, die *D*-Konfiguration zugeordnet. Beim Studium der älteren Literatur [54b, 58] ist dieser erst später vorgenommene Wechsel in der Zuordnung zu berücksichtigen. b) E. Fischer, I. W. Fay, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 1975; E. Fischer, O. Ruff, *ibid.* **1900**, *33*, 2142.
- [55] F. Koch, *Pharm. Z. Russl.* **1886**, *25*, 619, 635, 651, 747, 763; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 145.
- [56] H. J. Wheeler, B. Töllens, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1889**, *254*, 304.
- [57] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 2625.
- [58] E. Fischer, R. Stahel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 528.
- [59] E. Fischer, O. Piloty, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 521.
- [60] O. Schmiedeberg, H. Meyer, *Z. Physiol. Chem.* **1879**, *3*, 422.
- [61] H. Thiersfelder, *Z. Physiol. Chem.* **1891**, *15*, 71.
- [62] „Belastet“ mit dem heutigen Wissen über die in Abbildung 14 skizzierten Reaktionen kann man nicht umhin, sich über die Serie glücklicher Umstände zu wundern, die Fischer zu den – angesichts der weitreichenden Schlussfolgerungen – wahrlich kärglichen experimentellen Ergebnissen führte. Beispielsweise das Faktum, daß *D*-Xylose bei der Cyanhydrinsynthese ein Gemisch von *D*-Gulonsäure und der 2-epimeren *D*-Idonsäure liefert (E. Fischer, I. W. Fay, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 1975), aus dem erstere nur deshalb isoliert werden konnte, weil ihr 1,4-Lacton hervorragend kristallisiert: „Das Gulonsäurelacton gehört mit zu den schönsten Verbindungen der Zuckerguppe. Durch langsames Verdunsten seiner wäßrigen Lösung gewinnt man leicht prachtvoll ausgebildete Kristalle von 1 cm Durchmesser“.



Zum anderen kann *D*-Glucarsäure zwei Monolactone bilden, und nur die Lacton vorliegende Carboxygruppe wird zur Aldehydeinheit (und dann weiter zur  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe) reduziert. Zweifellos ein Fall von Serendipität, daß die „aus dem Cadmiumsalz durch Schwefelwasserstoff in Freiheit gesetzte Zucksäure, nach Konzentration und Erhitzen des Sirups auf dem Wasserbade für 5–6 Stunden“ im wesentlichen aus dem 1,4-Lacton

der D-Glucarsäure bestand und folglich bei der Reduktion ein L-Gulonsäure enthaltendes Gemisch gab, aus dem diese wiederum nur aufgrund ihres hervorragend kristallisierenden 1,4-Lactons in 10% Ausbeute isoliert werden konnte. Hätten Fischer und Pilony Anstrengungen unternommen, die sirupöse „Zuckerlactonsäure“ rein herzustellen, wäre ihnen sicherlich das schön kristallisierende 3,6-Lacton (H. Kiliani, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1925, 58, 2344) in die Hände gefallen, das bei der Natriumamalgamreduktion die für die hier diskutierte Konfigurationsaufklärung irrelevante D-Gluconsäure liefert:



Die Formeln sind in der Fischer-Projektion wiedergegeben; auch heutige Formeldarstellungen sind keineswegs übersichtlicher.

- [63] H. Kiliani, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1234.
- [64] Siehe [58], S. 538.
- [65] Siehe [19], S. 133 und 134.
- [66] V. Meyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 572.
- [67] A. F. Peerdmann, A. J. van Bommel, J. M. Bijvoet, *Nature* **1951**, 168, 271; J. Trommel, J. M. Bijvoet, *Acta Crystallogr.* **1954**, 7, 703; J. M. Bijvoet, *Endeavour* **1955**, 14, 71.
- [68] Die hier angegebene, in Stufen fortschreitende Beweisführung versucht den Gedankengängen Fischers nachzuspüren, die zweifellos zunächst in den durch die van't Hoff'sche Betrachtungsweise vorgegebenen Schienen verliefen. Aus diesem Grund sind den Projektionsformeln die formalen Tetraeder unterlegt, aus denen sie sich herausschälen; eine ähnliche Darstellungsweise hat 1941 auch C. S. Hudson gewählt [1]. Heutige Lehrbücher behandeln die Stufen der ursprünglichen Beweisführung, wenn überhaupt, nur fragmentarisch und dann in einer den heutigen Anschauungen angepaßten Form. Rühmliche Ausnahme ist das Lehrbuch der Organischen Chemie von R. T. Morrison und R. N. Boyd (VCH, Weinheim, 1988, S. 1167ff.), die eine ausführliche und beeindruckend klare Ableitung der Zuckerkonfigurationen geben.
- [69] W. Hückel kommentiert dies in seinem Nachruf auf H. Kiliani [40] mit folgenden Worten: „Hier ging Kiliani an dem Tor vorbei, durch das wenig später Emil Fischer zur Stereochemie der Zucker gelangte. Kiliani drehte an ihm mit seinen Experimenten den Schlüssel zweimal herum und schloß es damit wieder zu, während er nur einmal hätte zu drehen brauchen, um es zu öffnen.“
- [70] T. Tollens, *Kurzes Handbuch der Kohlenhydrate*, J. A. Barth, Leipzig, 1895; weitere Auflagen 1898, 1914 und 1935 (revidiert durch H. Elsner).
- [71] E. Fischer, *Untersuchungen in der Puringruppe (1882–1906)*, Springer, Berlin, 1907.
- [72] E. Fischer, B. Helferich, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, 47, 210.
- [73] E. Fischer, *Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1899–1906)*, Springer, Berlin, 1906.
- [74] E. Fischer, *Untersuchungen über Depside und Gerbstoffe (1908–1919)*, Springer, Berlin, 1921.
- [75] *Nobel Lectures Including Presentation Speeches and Laureates Biographies, Chemistry, 1901–1921* (Hrsg.: Nobel Foundation), Elsevier, Amsterdam, 1966, S. 15–39.
- [76] Siehe [46], Zitat von S. 2130.