

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der
BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN
GESELLSCHAFT

94. Jahrg. Nr. 7

S. I—VI

CARL NEUBERG

1877—1956

Chemische Reaktionen, die sich im lebenden Organismus abspielen, wurden im neunzehnten Jahrhundert hauptsächlich von Chemikern und Physiologen untersucht; die Identifizierung und Synthese mancher Zwischenprodukte dieser Reaktionen stellten Triumphe der organischen Chemie dar. Der bedeutendste Name auf diesem Gebiet nach JUSTUS V. LIEBIG war der von EMIL FISCHER, der nacheinander Professor der Chemie in Erlangen, Würzburg und Berlin war. Während er das Hydrazin untersuchte, begann er Arbeiten an den Zuckern, synthetisierte und identifizierte viele und stellte ihre stereoisomeren Formen dar. Schwierigkeiten, auf die FISCHER während der Ausführung seiner Gärungsstudien stieß, veranlaßten ihn, sich dem Problem der chemischen Wirkung der Enzyme zuzuwenden. Ein Sproß dieser wissenschaftlich und menschlich unvergleichlichen Epoche war CARL NEUBERG, Schüler A. WOHL's, dem späteren Professor der organischen Chemie an der Technischen Hochschule in Danzig. NEUBERG wurde am 29. Juli 1877 in Hannover geboren und starb nach längerer Krankheit am 30. Mai 1956 in New York.

Er studierte Chemie in Würzburg und Berlin und erhielt seinen Doktorhut im Jahre 1900. NEUBERG erhielt danach die Assistentenstelle an der chemischen Abteilung des Pathologischen Instituts der Universität Berlin, dessen damaliger Direktor RUDOLF VIRCHOW war, und wurde später Abteilungsvorsteher am Tierphysiologischen Institut der ehemaligen Landwirtschaftlichen Hochschule zu Berlin, das von SALKOWSKI geleitet wurde. Er erhielt 1906 den Professortitel und übernahm 1913 die Leitung der chemischen Abteilung des neugegründeten Kaiser-Wilhelm-Instituts für experimentelle Therapie in Berlin-Dahlem, zu dessen Direktor AUGUST V. WASSERMANN ernannt worden war.

Die ursprüngliche kleine Abteilung NEUBERGS wuchs mit der zunehmenden Bedeutung der Leistungen des Laboratoriums. NEUBERG wurde später zum zweiten Direktor berufen, und das Institut wurde in „Kaiser-Wilhelm-Institut für experimentelle Therapie und Biochemie“ umbenannt. Nach dem Tode von WASSERMANN im Jahre 1925 wurde NEUBERG alleiniger Direktor des nunmehr „Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie“ genannten Instituts. Er verblieb in dieser Stellung bis 1934; 1921 wurde er bereits zum Honorar-Professor an der Universität Berlin und einige Jahre später zum ordentlichen Professor an der Landwirtschaftlichen Hochschule ernannt. Im Jahre 1934 wurde er in der weiteren Ausübung seiner Amtsgeschäfte in diesen Instituten behindert. Zu seinem Nachfolger wurde 1936 der jetzige Präsident der Max-Planck-Gesellschaft zur



C Neuberg

Förderung der Wissenschaften, Professor Dr. A. BUTENANDT, ernannt. Mit Hilfe seines Nachfolgers konnte er seine wissenschaftlichen Arbeiten in einem kleinen Laboratorium, das ihm sein altes Institut in einer Steglitzer Nahrungsmittelfabrik eingerichtet hatte, bis zum Jahre 1939 fortsetzen. Wenige Wochen vor Kriegsausbruch wandte er sich nach Holland, wo er im Laboratorium von WIBAUT in Amsterdam Aufnahme fand. 1940 übersiedelte er in die Vereinigten Staaten.

Seine Amtsenthebung erschwerte seine umfassende und fruchtbare Tätigkeit und nahm Deutschland eine Forscherpersönlichkeit, die den Ruhm des Instituts über den ganzen Erdball verbreitet hatte.

Der Umfang der Arbeiten NEUBERGS war außergewöhnlich groß. Dennoch ist es möglich, einen weit sichtbaren Pfad im Bereich seiner Interessen zu erkennen, einen Pfad, der kennzeichnend für seine Produktivität war.

Bereits in der Zeit, als er bei WOHL studierte, wurde Glycerinaldehyd zum Lieblingsgegenstand seiner Forschungen. War es ein Zufall, daß er so viele und wichtige Arbeiten auf dem Gebiet der 3-Kohlenstoff-Verbindungen ausführte, und daß durch Untersuchungen ihrer Natur und Eigenschaften die erste Bresche in das Rätsel der Vorgänge geschlagen wurde, die sich während des Zerfalls der D-Glucose abspielen? In diese (strukturchemische) Gedankenwelt baute er die Phasenfolge ein, als deren Kernpunkt er das Methylglyoxal ansah. Dieses Schema der alkoholischen Gärung wurde etwa 25 Jahre später, nach Entdeckung der Rolle der Phosphoglycerinsäure durch R. NILSSON, verworfen.

Nachdem O. NEUBAUER im Jahre 1910 das Vorkommen der Brenztraubensäure als Übergangsverbindung der Hefegärung zur Diskussion gestellt hatte, gelang NEUBERG die Abtrennung der wichtigsten Komponente des BUCHNERSCHEN Zymase-Komplexes, der Carboxylase, womit er den Grundpfeiler zur heutigen Entwicklung unserer Studien über die Erforschung der Phasenfolge des Kohlenhydrat-Abbaus errichtete.

In der Tat, NEUBERGS Beiträge zum Verständnis des Mechanismus der Gärung und Glykolyse stellten seine größten wissenschaftlichen Leistungen dar. Er war einer der ersten, der an Hand einer Stufenfolge, wie es sein Gärungsschema darstellt, biochemische Grundprozesse aufzuklären versucht hat, und zwar in einer Zeit, in welcher der Gebrauch der heute selbstverständlich erscheinenden, modernen Methoden wie Genblockade oder Anwendung von Isotopen noch unbekannt war. Hierin liegt eine Leistung, auf die spätere Generationen immer mit Achtung zurückblicken werden. Die Spaltung der Brenztraubensäure in Acetylphosphat und Ameisensäure ist ein gegenwärtiges Beispiel einer allgemeinen, von NEUBERG zuerst beobachteten Reaktion, in der α -Ketosäuren in Fettsäuren und Ameisensäure gespalten werden. Weiterhin führte er das Verfahren zum Abfangen von Zwischenstufen-Verbindungen ein, das ihm die richtige Deutung gewisser Reaktionsfolgen des Mechanismus der alkoholischen Gärung und der sogenannten Glyceringärung ermöglichte.

Aus diesen Studien entwickelten sich die ersten Erkenntnisse vom Mechanismus der Spaltung des HARDEN-YOUNG-Esters in zwei Bruchstücke, die später als Triosephosphate festgestellt wurden. NEUBERGS vier Formen der alkoholischen Gärung stellten den ersten Versuch zur Gewinnung eines vervollständigten Bildes vom Abbau der

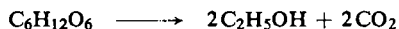
D-Glucose dar. Die Dynamik der Gärung wurde durch die Konkurrenz von Wasserstoffacceptoren erklärt. Die Beobachtung, daß gärungsfremde Verbindungen (die durch Gärungen von Hefen oder anderen Mikroorganismen gewonnen wurden) als Wasserstoffacceptoren wirken, und daß hierbei eine große Anzahl von aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen Aldehyden reduziert werden können, war der Beginn der umfassenden Anwendung phytochemischer Reduktionen. Diese Versuche erhielten eine folgenschwere Bedeutung in unserer Zeit, als mit ihrer Hilfe die biologische Oxydation und Reduktion der Steroide möglich wurde.

Die Bildung des Mercaptans ist wegen seiner Beziehung zu den phytochemischen Reduktionen von Bedeutung. Die Reaktion ist der Entstehung gewöhnlicher Alkohole aus Aldehyden analog und deutet auf den Weg hin, wie die Pflanze wohlriechende Verbindungen aus Aldehyden und Schwefelwasserstoff in einfacher Weise zu synthetisieren vermag. Die Isolierung von Äthanthiol war der erste Fall, in dem diese Verbindung unzweideutig auf dem Wege der Gärung entstand. Die Bedeutung der Fähigkeit von Enzymen, z. B. der Transketolase, die Bildung von C—C-Bindungen zu vermitteln, war in NEUBERGS Untersuchungen über die Acetoin-Gärung und durch die Entdeckung des Enzyms Carboligase vorweggenommen.

Es lohnt sich daher, die Einzelheiten der Glycerin-Gärung zu analysieren. Äthylalkohol und Kohlensäure allein können von der vollständigen Verwendung des Kohlenstoffs während des Abbaues der D-Glucose keine quantitative Rechenschaft ablegen, da auch andere Stoffwechselprodukte entstehen, wie z. B. Glycerin, das unter üblichen Bedingungen in einer Ausbeute von etwa 3% gebildet wird. CONNSTEIN und LUEDECKE und später NEUBERG und seine Mitarbeiter beobachteten jedoch, daß unter veränderten Versuchsbedingungen die Menge des Glycerins beträchtlich vermehrt werden konnte; wenn die Wasserstoffionen-Konzentration der Maische durch Zusatz alkalisch reagierender Salze (z. B. Ammoniumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumacetat oder Dinatriumphosphat) erniedrigt wurde, stieg ihr Glyceringehalt von 3 auf 9–16%. Unregelmäßige Ergebnisse wurden andererseits als Folge bakterieller Infektion auch erzielt. Diese Schwierigkeiten konnten nach Ersatz der genannten Salze durch Natriumsulfit behoben werden. Hierdurch wurden nicht nur höhere Glycerinausbeuten (23–27%) erzielt, sondern das Sulfit wirkte gleichzeitig als ein Antiseptikum. CONNSTEIN und LUEDECKE werteten ihre Befunde zur handelsmäßigen Gewinnung von Glycerin aus.

Die Untersuchungen NEUBERGS und seiner Mitarbeiter enthüllten die Tatsache, daß der Mechanismus dieser Umwandlung auf dreifache Weise erfolgen kann, und daß die steigenden Ausbeuten an Glycerin davon abhingen, ob Sulfit, alkalische oder neutrale Salze den Maischen zugesetzt wurden. Entsprechend NEUBERGS Einteilung, und wenn man die normale Gärung als die erste Form ansieht, wurden die folgenden Gleichungen jeweils als die zweite, dritte und vierte Form der Gärung bezeichnet.

Setzt man der Maische Natriumsulfit zu, so verliert die ursprüngliche Gleichung von GAY-LUSSAC



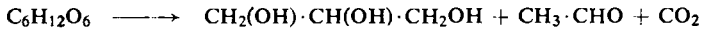
ihre Gültigkeit; Acetaldehyd wird durch das Sulfit abgefangen, dadurch der normale Verlauf des Abbaus verhindert, und als Reduktionsäquivalent häuft sich Glycerin an.

Weitere Untersuchungen deuteten darauf hin, daß sich während der Gärung äquimolekulare Mengen von Glycerin und Acetaldehyd bilden.

Während des Verlaufs der normalen Gärung wird die reduzierte Codehydrogenase I (DPNH) (die während der Oxydation des 3-O-Phosphoglycerinaldehyds zu 3-O-Phosphoglycerinsäure entsteht) reoxydiert, wobei der Acetaldehyd zum Äthylalkohol reduziert wird. In Gegenwart von Natriumsulfit vermag der Acetaldehyd jedoch nicht mehr als Wasserstoffacceptor für die reduzierte Codehydrogenase I zu fungieren, da er sich mit dem Sulfit zu einer Additionsverbindung vereinigt hat. Unter diesen veränderten Bedingungen kann das Dihydroxyacetonphosphat zum geeigneten Substrat der Codehydrogenase I werden, wonach dann Glycerinphosphat und daraus wiederum Glycerin entsteht.



Daß unter normalen Bedingungen der Gärung nicht mehr Glycerin erzeugt wird, hat seinen Grund darin, daß die Reduktion des Acetaldehyds durch das DPNH weit rascher erfolgt als die des Dihydroxyacetonphosphats. Diese Beziehungen können folgendermaßen dargestellt werden:



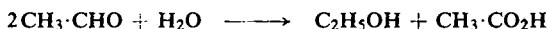
Unter Einschließung des Natriumsulfits ergibt sich dann folgende Gesamtgleichung:

$$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + \text{Na}_2\text{SO}_3 + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{CH}_2(\text{OH})\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{CH}_2\text{OH} + \text{CH}_3\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{SO}_3\text{Na} + \text{NaHCO}_3$$

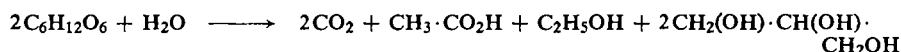
Je mehr Acetaldehyd durch das Natriumsulfit abgefangen wird, desto größer wird die Menge des Glycerins. Die Hefe verträgt jedoch nur einen gewissen Prozentsatz dieses Salzes, bevor es toxisch wirkt. Natriumsulfit kann durch die entsprechenden Magnesium-, Zink- oder Calciumsalze ersetzt werden, ohne daß bemerkenswerte Unterschiede in der Wirkung beobachtet werden können. Die naheliegende Erwartung, daß andere im Stoffwechsel wirksame Verbindungen, wie D-Glucose und Brenztraubensäure, ebenfalls mit Natriumsulfit reagieren können, wurde experimentell bestätigt. Im Fall der D-Glucose ist jedoch die Additionsverbindung in wässriger Lösung unbeständig und dissoziiert leicht in ihre ursprünglichen Bestandteile, während im Falle des Pyruvats das Reaktionsprodukt durch Hefe leicht vergoren wird. Da die Erhöhung der Glycerinausbeute in der Verhinderung der Reduktion des Acetaldehyds zu Äthylalkohol ihre Ursache hatte, sollte jedes Reagens, das den Aldehyd abfängt, zum gleichen Ergebnis führen. Die folgenden Verbindungen haben dieser Erwartung entsprochen: Dimedon (5.5-Dimethyl-cyclohexandion-(1.3)), Thiosemicarbazid, Holzkohle, verschiedene Hydrazide und Phenylhydrazinoxalat.

Falls die Wasserstoffionenkonzentration der Maische in den alkalischen Bereich verschoben wird, ändert sich der Verlauf der Hefegärung. Unter diesen Bedingungen werden außer Alkohol und Kohlensäure noch Essigsäure und Glycerin gewonnen. Der Mechanismus dieser Reaktion ist in seinen Einzelheiten geprüft worden.

In Gegenwart einer Aldehydmutase unterliegt der Acetaldehyd anstelle einer Reduktion zu Alkohol einer Dismutation, wobei Alkohol und Essigsäure entstehen.

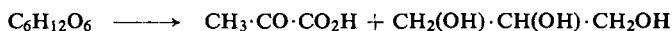


Die folgenden Reaktionen sind mit denen, die sich bei der zweiten Form der Gärung abspielen, identisch, d. h., da der Acetaldehyd als Acceptor für das DPNH nicht verfügbar ist, wird das Enzym für die Reduktion des Dihydroxyacetonphosphats zu Glycerinphosphat benutzt, aus dem dann das Glycerin entsteht. Die Gesamtgleichung lautet folgendermaßen:



Eine Gärung dieser Art ist durch die Alkalinität der Maische bedingt, da verschiedene basisch reagierende Salze oder Hydroxyde mit praktisch dem gleichen Ergebnis angewandt werden können. Es ist hierbei wichtig, festzuhalten, daß die Hefe *Zygosaccharomyces acidifaciens* die Fähigkeit besitzt, diese dritte Form der Gärung als den normalen glykolytischen Prozeß durchzuführen.

Das Vorkommen einer vierten Form der Gärung konnte unter besonderen Versuchsbedingungen nachgewiesen werden. In diesem Fall kann weder die Bildung von Alkohol noch von Kohlensäure festgestellt werden. Hingegen entstehen äquimolekulare Mengen von Brenztraubensäure und Glycerin:



Im Verlauf von NEUBERGS Arbeiten über die enzymatische Vergärung der Milchsäure wurde die Eignung ihrer Salze als Bremsflüssigkeit erkannt, was ihre Verwendung in der deutschen Artillerie während des ersten Weltkrieges zur Folge hatte.

In den letzten drei Jahrzehnten wurden NEUBERGS Interessen von dem Problem in Anspruch genommen, wie Substanzen in der Natur löslich gemacht werden (Hydrotropie). Er erforschte die Wirkung organischer Phosphate und Polyphosphate, die im Laufe des Stoffwechsels der Kohlenhydrate entstehen, auf die Auflösbarkeit unlöslicher Salze.

Dieser kurze Umriss einiger von NEUBERGS wesentlichsten Beiträgen zur Biochemie gibt einen unvollständigen Eindruck von seinem überragenden Einfluß auf dieses Gebiet. Er legt keine Rechenschaft ab von seiner Entdeckung einer Anzahl von Enzymen, von seinen Untersuchungen über die Struktur von Naturprodukten, von der Synthese phosphorylierter Zwischenprodukte des Kohlenhydratstoffwechsels. Schon im Jahre 1908 beschäftigte ihn das Problem der Heterolyse und er fand gleichzeitig mit FREUND und KAMINER, daß im Serum gesunder Menschen suspendierte Krebszellen aufgelöst werden, während sie im Serum Krebskranker unverändert bleiben — eine Reaktion, deren Anwendung für diagnostische Zwecke in der Folge wieder aufgegeben worden ist. Ein besonderes Kennzeichen seiner Arbeit war die Vielzahl seiner methodologischen und chemischen Beobachtungen. Zahlreiche chemische Werkzeuge des Laboratoriums wurden von NEUBERG und seinen Schülern entdeckt und entwickelt.

Der enorme Umfang der von NEUBERG und seinen zahlreichen Schülern ausgeführten Arbeiten wurde in ungefähr 900 Veröffentlichungen aus seinen Laboratorien niedergelegt. Das Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie in Berlin-Dahlem gab unter

seiner Leitung Generationen von Biochemikern aus Europa, Asien, der westlichen Hemisphäre und Australien die Anregung zu eigenen Arbeiten und Gelegenheit zu ihrer Durchführung:

„Wer zählt die Völker, nennt die Namen,
die gastlich hier zusammenkamen?“

Sein Einfluß rührte nicht nur von seinen Originalmitteilungen her, sondern auch von der Herausgeberschaft der *BIOCHEMISCHEN ZEITSCHRIFT* (die er 1906 im Alter von 28 Jahren begründete), von seinen sechs Büchern, von denen „Der Harn, sowie die übrigen Ausscheidungen und Körperflüssigkeiten von Mensch und Tier“ (Berlin, J. Springer, 1911) weite Verbreitung fand. Er war auch Mitglied zahlreicher, höchster wissenschaftlicher Körperschaften Deutschlands. Nach seiner Übersiedlung in die Vereinigten Staaten setzte er seine Arbeiten, oft unter ungünstigen Bedingungen, fort, und die ununterbrochene Flut von Veröffentlichungen bis in den letzten Monat seines Lebens war Zeuge seiner Produktivität und Energie, die von Alter und Umwelt unbeeinflusst waren.

NEUBERG war ein unermüdlicher Forscher, der das Gleiche von seinen Mitarbeitern erwartete. Er beherrschte in einem erstaunlichen Ausmaß die klassische Literatur, las griechisch, lateinisch und hebräisch und wanderte gern in den Alpen.

Hinsichtlich der Voraussetzungen für erfolgreiche wissenschaftliche Forschung schloß er sich dem weisen Ausspruch P. EHRLICHs an: „Geld, Geduld, Geschick und Glück“. Er war ein gewandter Unterhalter, besaß einen erstaunlichen Humor und konnte zur Freude vieler in kürzester Zeit eine Unzahl von Witzen erzählen.

NEUBERG war ein Patriot und liebte vor allem Deutschland in seiner vergangenen Größe, verteidigte es in seiner Niederlage und bewunderte seine Auferstehung nach dem zweiten Weltkrieg.

Er wurde frühzeitig Witwer. Aus seiner Ehe mit HELENE LEWINSKI hinterließ er zwei Töchter, Frau IRENE S. FORREST in Pembroke, Mass., und Frau MARIANNE LEDERER in Los Angeles, Cal., sowie drei Enkelkinder.

NEUBERG war einer der Gelehrten seiner Zeit, die die meisten Medaillen besaßen, und war der erste, dem die CARL NEUBERG Medaille der AMERICAN SOCIETY OF EUROPEAN CHEMISTS verliehen wurde. Außerdem war er auswärtiges Mitglied der Akademien der Wissenschaften in Göttingen, Helsinki, Kopenhagen, Leningrad, Lissabon, Lund, München und Uppsala, sowie mehrfacher Ehrendoktor.

1929–1931 war er Vizepräsident der DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT und viele Jahre Mitherausgeber der *BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT*. Im Jahre 1954 erhielt er von Präsident HEUSS das Große Verdienstkreuz der Bundesrepublik. In der Zeit von 1920–1934 wurde er wiederholt für den NOBEL-Preis vorgeschlagen.

NEUBERG war beides: ein Mann der Wissenschaft und der Künste, und er war sich der uns umgebenden Mysterien durchaus bewußt. Der Wissenschaftler und der Künstler bemühte sich ständig, das Neue mit dem Vertrauten auszugleichen und in Übereinstimmung zu bringen, um im vollständigen Chaos teilweise Ordnung zu schaffen.