

## E. 费歇尔——诞生 150 周年暨诺贝尔化学奖获奖 100 年

吴 祺

(陕西师范大学化学与材料科学学院 西安 710062)

### Emil Fischer —The 150<sup>th</sup> Anniversary of Birthday & the 100<sup>th</sup> Anniversary of Awarded the Nobel Prize for Chemistry

Wu Qi

(Chemistry and Material Science College, Shaanxi Normal University Xi'an 710062)

E. 费歇尔(Emil Fischer)是有机化学发展史上一颗最为耀眼的明星, 适逢其诞生 150 周年和由于他在糖及嘌呤化学研究上取得的成就获 1902 年诺贝尔化学奖 100 年之际, 让我们简要回顾他的主要业绩和生平, 以纪念这位为科学发展做出巨大贡献的大师。

#### 1 苯胼的情怀

费歇尔在晚年谈到苯胼时说: “他是我爱的第一个, 也是爱得最持久的化合物”。尽管因为他长期接触这种毒性很大的化合物, 他从 1891 年起一直为之痛苦了 12 年, 但仍依依难舍对苯胼所具有的情怀<sup>[1]</sup>。

1874 年费歇尔在导师 A. Von Baeyer 的指导下完成了在斯特拉斯堡大学的学业, 并以其对荧光素的研究获得博士学位。毕业后由于 Baeyer 的器重, 留在母校成为有机化学实验课教师<sup>[2]</sup>。

费歇尔在教学时有位学生希望协助他完成由 4,4'-联苯酚经由重氮化反应的方法制取 4,4'-联苯胺的实验, 然而经过多次反复, 得到的只是难以处理的“泥状物”, 这样就使费歇尔想到, 是不是反应时生成的亚硝酸在这里起氧化作用? 于是他再次重复实验, 但向反应物中加入了还原剂——亚硝酸钠, 反应结果却出人意料地生成一种黄色沉淀, 测知它是芳基胼盐, 用类似的还原剂还原苯胺重氮盐时也得到苯胼。

1875 年 Baeyer 应慕尼黑大学之聘接替已故 J. Liebig 教授, 费歇尔也随同前往, 任有机化学助教。按该校惯例, 他的博士学位应重新认证, 为此他又进行了一次答辩, 不过答辩的论文是他所命名的称为“苯胼”的新化合物。

1875~1877 年, 费歇尔继续开展胼类化学的研究, 除合成了多种芳基和脂基胼外, 还发现芳基胼与醛或酮反应时, 能消去一分子水生成“脞”。1878 年费歇尔把有关胼类的研究成果, 以长达 117 页的论文发表在 Liebig's Ann. Chem. 杂志上。

1883 年费歇尔发现芳基脞在酸催化下能够转变成吡啶, 这就是著名的费歇尔吡啶合成法。

1884 年费歇尔又发现糖类可以与苯胼形成含有两个苯胼基的“脞”, 它是亮黄色微溶于水的结晶性物质。脞的发现提供了苯胼这种纯化和鉴定糖类的有效试剂, 有了这种试剂才促成费歇尔深入研究糖类化学的决心<sup>[3]</sup>。

吴 祺 男, 69 岁, 教授, 从事环境化学和化学史研究。

2002-11-11 收稿, 2003-04-02 修回

## 2 van't Hoff 学说和糖化学的研究

1875 年 Baeyer 收到荷兰乌德列克大学的年轻人 van't Hoff 送来的译成德文的小册子《原子在空间的排列》和一些原子模型。小册子中提出一种大胆假说,即后来成为 van't Hoff-LeBel 的碳的四面体构型学说。Baeyer 读后以极大热情带着小册子和模型,来到正在实验室工作的费歇尔和一些青年学子之间,高兴地说“我们的学术领域,现在才真的涌现出一种新的构想,这种构想一定能结出丰硕的成果”<sup>[4]</sup>。

Baeyer 以及聚集在其门下的一群最早察觉到有机化学新时代到来的人们,开始运用这一假说去阐明物质的分子结构,费歇尔就是其中最杰出的一员。

1884 年费歇尔开始进行糖类化学的研究,这时首先遇到的问题是它的立体异构体的数目。当费歇尔仔细用模型组装含六个碳原子的己醛糖时,发现它竟有 16 种直链异构体!除自然界中已有的葡萄糖、甘露糖、半乳糖和塔罗糖等右旋光糖外,其它 12 种是否存在于自然界?能否用人工的方法把它们合成出来?这不仅是对假说的一次检验,也是费歇尔所面临的重大课题。

费歇尔巧妙地利用了分子的旋光现象和内消旋现象,苯肼的成脎反应、Kiliani 氰醇化反应和 wohl 脎分解反应等方法,不但合成出所有未知的 12 种己醛糖,而且还合成了多种自然界不存在的单糖,甚至多到含有 9 个碳的壬糖。这一成功不仅证明了“假说”的正确性,而且也有有力地批驳了当时 Kolbe 等认为假说只是两个“不知名”的化学家的“异想天开的胡说八道”的言论<sup>[1]</sup>。而且这样大量的工作都是在 5 年的时间和四面体学说提出后的 15 年内完成的。

1891 年费歇尔为了能简单、准确地把单糖等的四面体模型反映在纸面上,提出了“投影式表示法”,随后又以右旋光甘油醛的相对构型为参考标准类推到糖、羟氨酸、氨基酸等的构型上,为表述这类物质的构型提供了方便。费歇尔是幸运的,他当时随机规定的相对构型,恰与 60 年后的 1951 年应用 X 射线结晶分析测得的绝对构型相一致。

## 3 为了探索生命的奥秘

生命——这一包括人们自身在内的神秘土地,正在吸引着众多人士去探索,当费歇尔认识到化学与生物学结合的巨大潜力之后,它的研究工作几乎都是围绕这一中心进行的。1892 年他在接替刚刚过世的 Hofmann 的位置,成为柏林大学化学教授时的就职演说中谈到这一问题:“我们对于在生命化学中起重要作用的蛋白质仅仅知道它的百分组成;又如绿色植物中的二氧化碳是怎样转化成糖的这样一类发生在有机界的基本过程也都无法加以解释。因此可以说生命化学还处在幼儿园时期……”。

此外疾病带给人体的伤害能否通过物质代谢加以调节?炼金术士梦寐以求的灵丹妙药能否使之成为现实?要获得这些知识,就必须用有机化学作为手段,这是摆在广大有机化学家面前的崇高任务,也正是我为之努力探索的课题”<sup>[4]</sup>。

1882 年费歇尔开展了对尿酸——一种鸟类及陆生爬虫等的代谢最终产物以及存在于咖啡豆、可可豆等中的生物碱的研究。对于尿酸的研究是在其导师 Baeyer 工作的基础上进行的。

到 1878 年时人们已经先后提出几种不同的尿酸结构式,但只有到 1884 年通过费歇尔对合成尿酸取代物的研究后才确定 1875 年由 Medicus 提出的结构式是正确的。

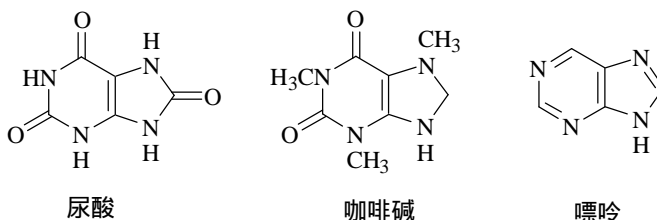
尿酸的全合成虽然早在 1863 年 Baeyer 就企图以尿素和丙二酸为原料来实现,但经过几步

反应后只得到 $\psi$ -尿酸，它是一种单环含氮化合物。由 $\psi$ -尿酸合成尿酸的工作是 1895 年由费歇尔完成的<sup>[5]</sup>。

1899 年费歇尔又从尿酸出发，合成了咖啡碱、可可碱和茶碱等化合物，认识到它们都可看成是由费歇尔本人命名的“嘌呤”这一母环的衍生物。

截至 1900 年费歇尔及其学生已经合成了近 130 种的嘌呤类及其相关的化合物，其中如结构复杂的核苷酸和 1903 年投产的具有镇静作用的 5,5-二乙基巴比妥酸<sup>[6]</sup>。

嘌呤类生物碱在生物体内构成核酸、核苷酸、核苷和一些辅酶的主成分，随着基因及基因工程研究的深入，费歇尔越来越感受到在这方面研究的重大生物学意义。



费歇尔应聘到柏林大学任教之前，关于嘌呤的研究已接近尾声，对于糖的研究已扩展到低聚糖和糖苷。费歇尔对糖苷的研究之所以抱有极大兴趣，不仅在于它广泛存在于植物界，而且它是糖与一些极不相同物质形成的化合物，他在这方面的研究，到 1911 年仍有论文发表。费歇尔在研究人工合成的糖苷时发现，酶对它水解能力的影响，高度依赖于糖苷分子的几何构型，并提出了酶和底物的关系应当是钥匙和锁的互补关系这一著名的比喻。

1902 年费歇尔在诺贝尔化学奖的颁奖典礼的演说中说，“我在最近才完成了一项有意义的工作，那就是从龙虾壳中提取出一种特殊的含氮化合物—氨基葡萄糖，后知它广泛存在于动物界。在合成它的过程中发现它是葡萄糖和 $\alpha$ -氨基酸互相转化的中间体，正是我长期寻找的糖和蛋白质间的桥梁”<sup>[7]</sup>。

费歇尔对于蛋白质化学的研究是 1899 年在柏林大学开展的，参加这项工作的还有许多国内外的学生。他们首先建立了一套能够定量分离和分析蛋白质中氨基酸的方法，明确了氨基酸是蛋白质的基本组成材料，并开展氨基酸合成方法的研究。

1902 年费歇尔和 Hofmeister 共同提出关于蛋白质结构的构想，他们认为：蛋白质中的氨基酸是以直线型方式通过肽键( $-\text{NHCO}-$ )连结起来的，当足够多的氨基酸连结时就形成多肽，而蛋白质的结构远比多肽复杂。随着费歇尔等确立的氨基酸间互相键合和控制的方法后又进行多肽合成的研究。1907 年费歇尔合成出含有 18 个氨基酸残基、分子量为 1213 的多肽<sup>[6]</sup>。

#### 4 人生旅途<sup>[2,6]</sup>

1852 年 10 月 9 日费歇尔出生于莱因普鲁士州的一个小镇，他有五个姐姐，母亲来自莱茵工业区的名门，父亲虽然没有受过多少正规教育，但却是一位成功的商人。

费歇尔用了 11 年的时间读完小学和中学，1869 年春参加波恩高中的毕业考试，取得全校第一的好成绩。由于他是家中唯一的男孩，毕业后父亲希望能和他一起经商，以便成为家族继承人。因此，费歇尔 17 岁时进入姐夫经营的木材商店，但在一年多后父亲已看出：“费歇尔是一个愚蠢的商人，却是一个好学的学生”，所以允许他去受大学教育，并希望去学化学，因为在

他看来化学更容易谋生！

1871 年，患过慢性胃炎刚好好的费歇尔进入波恩大学学习，在这里虽然有象 Kekulé 这样的著名教授，但由于他偏爱物理和不喜欢这里的实验室教育，以致产生转变专业的想法，后来如果不是受到和他一起读书的堂兄劝告，他几乎失去学习化学的机会。

1872 年费歇尔转入斯特拉斯堡大学重新学习化学，这是一所新建的大学，有着最新购入的实验设备，尤其是 Baeyer 导师对他的教导，他终于向父亲说：“要把以后的岁月全部献给有机化学”，1874 年在这里取得博士学位。

1878 年任慕尼黑大学编外讲师，1879 年升为编外教授并管理分析实验室。

1882 年刚满 30 岁的费歇尔接替 J. Volhard 成为爱尔兰根大学的化学教授，在这里开始了糖和嘌呤化学的研究，但不幸的是由于胃病复发不得不休假一年。1885 年费歇尔接替去世不久的 J. Wislicenus 任符兹堡大学化学教授，在这里度过他一生中认为是最为美好的 7 年。这不仅因为城市美丽和拥有许多工作能力很强的同事，而且在 1888 年和 Agnes Gerlach 结婚，她是爱尔兰根大学一位解剖学教授的女儿，实际上，他们早在几年前从慕尼黑开往爱尔兰根的火车上已经相识。虽然在这以前他在日记上写过，“我将孤独走完我的人生旅途”。

老教授的女儿和年轻教授的婚姻是幸福的，但婚后不到七年，Agnes Fischer 夫人却因患中耳炎失去了生命，丢下三个年幼的男孩，这时的费歇尔已是柏林大学的名教授了。

费歇尔刚刚把孩子们抚养成成人，又爆发了第一次世界大战，战争给他带来了更大的不幸。一个儿子死于战争，后不到四个月另一个已近 25 岁的儿子又由于反对强制性军事训练而自杀，只留下大儿子 Lamrenz Fischer，他曾经和父亲共同研究过单宁化学，后来移居美国成为加州大学的生物化学教授，1960 年去世。

费歇尔的一生虽然获得众多荣誉和奖励，但也常为疾病所困扰，除青年时患过严重胃病外，1881 年他在研究氧化汞和脂肪族腈的反应时，由于吸入了反应中生成的二乙基汞而引起汞中毒；十年后又因长期吸入苯腈蒸气而呈现中毒症状，战后不久又检查出癌症。

疾病加上丧子的不幸，费歇尔于 1919 年 7 月 15 日终于在柏林近郊的家中自杀身亡，留下深深的遗憾<sup>[6]</sup>。但他那深邃的想象力、卓越的洞察力、高超的实验技术和强烈的工作欲望以及所取得的丰硕研究成果，将会永远留在人们的记忆里。

#### 参考文献

- [1] L F Fieser, M Fieser. Org. Chem., 3rd, N. Y.: Reinhold Pub. Co., 1956: 257~351.
- [2] 吴 祺. 拜耳与合成靛兰. 化学通报, 2001, 64(8): 527~529.
- [3] B Robinson. The Fischer Indole Synthesis. N. Y.: John Wiley & Sons, 1982: 1~8.
- [4] 西尾元宏. 化学の領域, 1976, 30(2): 152~159.
- [5] I L Finar. Org. Chem., Vol.2, London: Longmans Green & Co. Ltd, 1956: 472~503, 608~730.
- [6] A David. The Biographical Dic. of Scientists Chemists. London: Batler & Tanner Ltd., 1983: 43~44.
- [7] S Hery. Nobel Prize Winner in Chem. 1901~1950, N. Y.: Eduard Farber, 1953: 7~11.