

ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

66. Jahrgang · Nr. 9 · Seite 241–264 · 7. Mai 1954

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

Katalyse durch Ionenaustauscher

Ein Hilfsmittel der präparativen organischen Chemie

Von Dipl.-Chem. FRIEDRICH HELFFERICH

Max-Planck-Institut für physikalische Chemie, Göttingen

§ S. 322

Bestimmte Reaktionen in flüssiger Phase werden durch gelöste Elektrolyte katalysiert. Hierzu gehören insbes. Säure-Basen-Katalysen. Ionenaustauscher können unter geeigneten Bedingungen den gelösten Elektrolyt als Katalysator ersetzen. Aus ihrer Verwendung ergibt sich eine Reihe von Vorteilen gegenüber den herkömmlichen Methoden. Diese Übersicht soll vor allem dem präparativ arbeitenden Organiker Hinweise geben.

Historische Übersicht

Die Erscheinung des Ionenaustauschs wird verschiedentlich bis zu Aristoteles, von besonders gründlichen Autoren sogar bis zu Moses zurückverfolgt. Jüngeren Datums ist die Entdeckung, daß Zeolithe, Tonerde/Bauxit-Mischungen und andere Materialien mit Ionenaustauschereigenschaften ausgezeichnete Kontakte für Gasreaktionen, besonders für katalytische Oxydationen abgeben (SO_3 aus SO_2 , Phthalsäure aus Naphthalin, Benzaldehyd aus Toluol u. a.). Verfahren, die hierauf aufbauen, fanden während des ersten Weltkriegs Eingang in die Technik. Dieses Gebiet soll hier nicht näher behandelt werden¹⁾, da solchen Umsetzungen offenbar Mechanismen zu Grunde liegen, die nicht unmittelbar im Beziehung stehen mit der Eigenschaft des Katalysators, unter anderen Bedingungen als Ionenaustauscher zu wirken. Erst seit wenig mehr als einem Jahrzehnt hat man davon Gebrauch gemacht, daß (feste) Ionenaustauscher auch bestimmte Reaktionen in flüssiger Phase katalysieren können, indem sie — ähnlich wie ein gelöster Elektrolyt — eine katalytisch wirksame Ionenart in das System einbringen. Dies trifft besonders für Säure-Basen-Katalysen zu, also für H^+ - und OH^- -Ionen; doch kann es sich auch um andere Ionen, wie Hg^{2+} oder CN^- , handeln.

Die ersten dem Verfasser bekannten Beobachtungen in dieser Richtung stammen von Tacke und Süchtling²⁾, die 1911 über die Inversion von Rohrzucker in Böden berichteten. Damals vermutete man eine Katalyse durch Huminsäuren. Erst 1918 wiesen Rice und Osugi³⁾ nach, daß auch rein mineralische Böden katalytisch wirksam sind. Die Zuckerinversion trat später als störende Nebenerscheinung bei der Entsalzung von Roh- und Dünnäften durch Ionenaustausch auf, als man versuchte, den Austausch durch Temperatursteigerung zu beschleunigen. Etwa gleichzeitig untersuchte die I.G.-Farbenindustrie Wolfen systematisch die Verwendbarkeit von Ionenaustauschern als Katalysatoren. Diese Arbeiten sind bisher wenig bekannt geworden, da die 1942 bis 1944 angemeldeten Patente erst in letzter Zeit ausgelegt bzw. erteilt werden konn-

ten. Seit 1946 wurden zahlreiche Reaktionen untersucht, vor allem von amerikanischen und in jüngster Zeit auch von französischen Autoren. Über die wichtigsten der bisher veröffentlichten Arbeiten gibt die Tabelle Aufschluß.

Grundlagen

Ein Ionenaustauscher besteht aus einem räumlich vernetzten, durch Haupt- oder auch durch Haupt- und Nebvalenzen zusammengehaltenen Gerüst, in dem elektrisch geladene Gruppen eines Vorzeichens fest verankert sind. Die Ladung dieser „Festionen“ oder „Ankerionen“ (z. B. $-\text{SO}_3^-$ oder $-\text{COO}^-$ bei Kationenaustauschern, $-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$ bei Anionenaustauschern) wird durch „Gegenionen“ entgegengesetzten Vorzeichens kompensiert, die innerhalb des Austauschers an keinen bestimmten Platz gebunden und mithin beweglich sind. Sie können gegen eine äquivalente Menge anderer Ionen gleichen Vorzeichens ausgetauscht werden. In Berührung mit einer Lösung nimmt der Austauscher außerdem Lösungsmittel und unter geeigneten Bedingungen auch gelöste Stoffe unter Quellung auf. Die von Lösungsmittel, Gegenionen und gelösten Stoffen erfüllten Zwischenräume im Gerüst des Austauschers werden allgemein — wenn auch nicht sehr treffend — als „Poren“ bezeichnet⁴⁾.

Eignung zum Katalysator ist von einem Austauscher zu erwarten, der das katalytisch wirksame Ion als Gegenion enthält, denn es liegt nahe, daß Reaktionen, die durch eine bestimmte Ionenart katalysiert werden, in den Poren oder an der Oberfläche eines Ionenaustauschers ebenso ablaufen können wie in homogener Lösung. Es mag daher verwunderlich erscheinen, daß dieser Gedanke nicht früher aufgegriffen worden ist. Der Grund liegt darin, daß die seit langem bekannten mineralischen Austauscher verhältnismäßig wenig brauchbar sind. Erst die Synthese von Austauschern auf Kunstharzbasis, die erstmalig Adams und Holmes 1935 beschrieben⁵⁾, lieferte das für diese Zwecke geeignete Material. Kunstharz-Kationenaustauscher lassen sich ohne weiteres mit H^+ -Ionen beladen, was bei den mineralischen wegen deren geringer Säurebestän-

¹⁾ Vgl. hierzu eine Übersicht von R. Griessbach, Chem. Technik 5, 187 [1953].

²⁾ B. Tacke u. H. Süchtling, Landw. Jahrb. 41, 717 [1911].

³⁾ F. E. Rice u. S. Osugi, Soil Sci. 5, 333 [1918].

⁴⁾ Eine eingehende, zusammenfassende Abhandlung über Ionenaustauscher brachte kürzlich R. Griessbach, diese Ztschr. 66, 17, [1954].

⁵⁾ B. A. Adams u. E. L. Holmes, J. Soc. Chem. Ind. 54, 1 (T) [1935].

digkeit auf Schwierigkeiten stößt. Katalyse durch Anionenaustauscher ist auf Kunstharzbasis überhaupt erst möglich geworden. Die überwiegende Mehrzahl der interessierenden Reaktionen wird aber gerade durch H⁺- bzw. OH⁻-Ionen katalysiert. Auch sind unter geeigneten Gesichtspunkten ausgewählte Kunstharzaustauscher den mineralischen hinsichtlich ihrer Kapazität — in unserem Fall gleichbedeutend mit der Konzentration des katalysierenden Ions — und der Porenweite überlegen. In einen engporigen Austauscher können größere organische Moleküle, um deren Umsatz es sich meistens handelt, nicht eindringen. Katalytisch aktiv ist dann nur seine Oberfläche. Zwar kann diese durch entsprechend feine Verteilung vergrößert werden, doch gehen damit die unten angeführten Vorteile gegenüber homogener Katalyse verloren. So haben erst die Kunstharzaustauscher eine präparative Anwendung in weitem Umfang ermöglicht.

Vorteile und Grenzen der Methode

Die Verwendung von Ionenaustauschern bietet gegenüber der Katalyse in homogener Phase eine Reihe von Vorteilen:

1.) Der Katalysator lässt sich leicht vom Reaktionsprodukt trennen, z. B. durch Filtrieren oder Dekantieren, und ist ohne Regenerierung sofort wieder verwendbar. Der Aufbau kontinuierlich arbeitender Apparaturen macht im allgemeinen keine Schwierigkeiten.

2.) Das Reaktionsprodukt ist der Wirkung des Katalysators nur in den Poren des Austauschers ausgesetzt, aus denen es sehr bald durch Diffusion wieder in die Lösung abwandert. Störende Sekundär- und Nebenreaktionen werden daher weitgehend unterdrückt. Deshalb eignet sich die Methode vorzüglich zur Darstellung oder Umsetzung empfindlicher Substanzen.

Z. B. lässt sich mit Hilfe von Ionenaustauschern Furfurylalkohol direkt verestern, während seine Säureempfindlichkeit die homogene Säurekatalyse diese Reaktion scheitern lässt⁴⁾.

Aus gleichem Grund tritt bei zahlreichen Kondensationsreaktionen mit Aldehyden praktisch keine störende Verharzung auf, wenn als Katalysator statt Säure bzw. Lauge ein Ionenaustauscher verwendet wird⁵⁾.

Die Vermeidung von Nebenreaktionen kommt auch in der ungewöhnlichen Reinheit der Reaktionsprodukte zum Ausdruck.

3.) Sofern es sich um eine in mehreren Schritten ablaufende Reaktion handelt, ist es wegen der schnellen Abwanderung der Reaktionsprodukte aus dem Wirkungsbereich des Katalysators vielfach möglich, Zwischenprodukte in guter Ausbeute zu fassen, die bei homogener Katalyse nicht oder nur schwer isoliert werden können.

Z. B. erhält man mit H⁺-beladenem Kationenaustauscher aus Mannit und Aceton mono- und di-Isopropyliden-Derivate, während homogene Säurekatalyse überwiegend das tri-Derivat liefert⁶⁾.

4.) In einigen Fällen lenkt der Austauscher die Reaktion in eine bestimmte Richtung.

So gelingt es mit Hilfe von OH⁻-beladenem Anionenaustauscher Furfurol mit Acetaldehyd zu kondensieren, während in homogener Katalyse unter sonst gleichen Bedingungen praktisch nur Selbstcondensation des Acetaldehyds eintritt⁷⁾.

Vermutlich aus gleichem Grund liegen in vielen Fällen die Ausbeuten bei Katalyse durch Austauscher höher als bei Reaktion in homogener Phase.

⁴⁾ S. Sussman, Ind. Engng. Chem. 38, 1228 [1946].

⁵⁾ G. Lagrange, P. Mastaglio u. Z. Zafiriadis, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 236, 616 [1953]. P. Mastaglio, Z. Zafiriadis, G. Durr, A. Floc'h u. G. Lagrange, Bull. Soc. chim. France 1953, 693.

⁶⁾ W. H. Wadman, J. chem. Soc. [London] 1952, 3051.

⁷⁾ P. Mastaglio, A. Floc'h u. G. Durr, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 235, 1402 [1952].

Ferner vermag der Austauscher — im Gegensatz zu gelöstem Elektrolyt — zwischen großen und kleinen Molekülen zu unterscheiden. Zu großen Teilchen ist das Eindringen in die Poren und damit der Zutritt zum Katalysator verwehrt.

So wird von einem Gemisch von Maltose und Glykogen ein H⁺-beladener Kationenaustauscher praktisch nur das Disaccharid hydrolysieren¹⁰⁾.

5.) Im Fall von Säurekatalysen ist die korrodierende Wirkung bei Verwendung von Austauschern geringer.

Grenzen sind der Methode gesetzt durch die chemische und thermische Beständigkeit der Ionenaustauscher. Diese ist zwar gegenüber früheren Typen mit Einführung der Austauscher auf Styrol-Divinylbenzol-Basis (z. B. Kationenaustauscher Lewatit S 100, Dowex 50, Amberlite IR 120, und Anionenaustauscher Dowex 1, Permutit S, Amberlite IRA 400) wesentlich gesteigert worden, doch bleibt — vor allem bei Anwendung höherer Temperaturen — von Fall zu Fall zu prüfen, ob das Lösungsmittel oder die Reaktionspartner den Austauscher angreifen.

Ein Nachteil bei Verwendung in großem Ausmaß liegt ferner im verhältnismäßig hohen Anschaffungspreis des Austauschermaterials. (1 kg Lewatit S 100 kostet DM 24.—, gegenüber DM 30 für eine äquivalente Menge reine Salzsäure).

Theorie

Die meisten bisher veröffentlichten Arbeiten beschränken sich auf Wiedergabe experimenteller Materials. Ein Vergleich der Ergebnisse von theoretischen Gesichtspunkten her ist zudem in den meisten Fällen nicht möglich, da die von den verschiedenen Autoren benutzten Austauschertypen sich in wesentlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften unterscheiden. Es kann daher hier nur kurz auf einige Faktoren hingewiesen werden, die Ablauf und Geschwindigkeit der Reaktion im heterogenen System beeinflussen.

Selbstverständlich hängt die Geschwindigkeit einer gegebenen Reaktion von der Menge des zugesetzten Austauschers (in Äquivalenten) ab.

Im allgemeinen handelt es sich um verhältnismäßig langsame Reaktionen, deren Halbwertszeiten in der Größenordnung von Stunden oder darüber liegen. Demgegenüber ist bei einem echten Ionenaustausch, dessen Geschwindigkeit durch Diffusion der Ionen im Inneren des Austauschers oder durch einen umgebenden Film bestimmt wird, an normalen Korngrößen das Gleichgewicht in wenigen Minuten erreicht. Es darf daher zunächst angenommen werden, daß die Geschwindigkeit der heterogenen Katalyse durch die chemische Reaktion im Austauscher bestimmt wird, die im Vergleich zur Diffusion langsam abläuft.

Mit einer Verzögerung wegen behinderter Diffusion ist zu rechnen, wenn ein engporiger Austauscher verwendet wird und/oder verhältnismäßig große Moleküle an der Reaktion beteiligt sind. Die Porenweite ist durch Struktur und Vernetzungsgrad des Austauschers gegeben, ferner durch das je nach Wahl des Lösungsmittels verschiedene Ausmaß der Quellung. Im Grenzfall ist nur die Austauscher-Oberfläche wirksam. Hieraus ergibt sich dann eine Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Korngröße des Austauschers.

Die Reaktionsgeschwindigkeit in den Poren hängt von der Konzentration des Katalysators, also von der Kapazität des Austauschers, ab. (Wirksam sind natürlich nur die abdissozierten Gegenionen. Ein schwach saurer

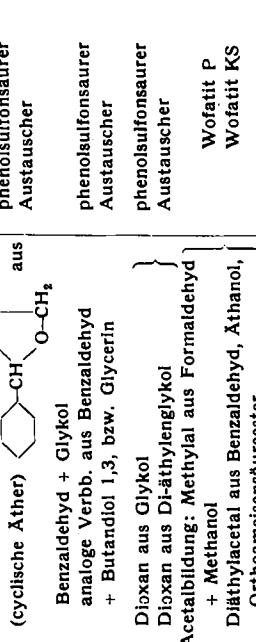
¹⁰⁾ H. Deuel, J. Solms, L. Anyas-Weisz u. G. Huber, Helv. Chim. Acta 34, 1849 [1951].

| Reaktion | Austauscher | Katalyse rendes Ion | Lösungs- mittel | ° C | Verfahren | Ausbeute | Bemerkungen | Literatur |
|---|--|---------------------------|--|------------------|---|-------------|--|---|
| Ia: Hydrolysen | | | | | | | | |
| Rohrzucker | | | | | | | | <i>I.G. Farbenindustrie</i> , DBP. 882091 [1942]. |
| | Wofatit | H+ | Wasser | Zimmer- temp. | Umpumpen | | techn. Verfahren | |
| | Zeokarb | H+ | Wasser | 25–90° | batch | | qual. Test | |
| | Zeokarb | H+ | Wasser | 40–75° | batch | | techn. Verfahren | |
| | Amberlite IR 100 Montcatini GS | H+, K+ | Wasser | 25–45° | batch | 1) | | S. Sussman, Ind. Engng. Chem. 38, 1228 [1946]. American Cyanamid (W. A. Blann), U.S.P. 2,534,694 [1946]. |
| | Amberlite IR 120 und RC 50 | H+ | Wasser | 25–75° | batch | 1) | | E. Mariani, Annal. chim. appl. 39, 283 [1949]; 40, 500 [1950]. |
| | Amberlite IR 120 Amberlite IR 120 | H+ | Wasser | 100° | batch | 1) | | G. Bodamer, R. Kunin, Ind. Engng. Chem. 43, 1082 [1951]. |
| Maltose, Glykogen | | H+ | Wasser | 98° | Rückfluß | 100 % | | W. H. Wadman, J. chem. Soc. [London] 1952, 3051. H. Dueel, J. Solms, L. Anyas-Weisz u. G. Huber, Helv. Chim. Acta 34, 1849 [1951]. |
| | Amberlite IR 120 | H+ | Wasser | 100° | batch | 1) | | W. H. Wadman, J. chem. Soc. [London] 1952, 3051. |
| Methyl- α -D-Glucosid, Stärke | | | | | | | | |
| Ester: Essigsäure-äthylester Oral-, Bernstein-, Adipin- und Sebacinsäure-methylester | Wofatit KS | H+ | — | | Umpumpen od. Rückfluß | 20% | | <i>I.G. Farbenindustrie</i> , DBP. 882091 [1942]. |
| | Wofatit P | H+ | — | | Kolonne | nach 5 h | techn. Verfahren | und Anmerkungen |
| | Zeokarb | H+ | Wasser / Alkohol | | Rückfluß | 9 % | Orientierender Versuch, | |
| | { Wofatit C und Amberlite IR 100 } | H+ | Wasser | 15–55° | batch | 1) | schlechte Ausbeute | S. Sussman, Ind. Engng. Chem. 38, 1228 [1946]. G. G. Thomas, C. W. Davies, Nature [London] 159, 312 [1947]. C. W. Davies, G. G. Thomas, J. chem. Soc. [London] 1952, 1607. |
| | Amberlite IR 100 | H+ | Wasser und versch. Wasser / Aceton-Mischungen | 20–50° | batch | 1) | | E. Mariani, Annal. chim. appl. 39, 717 [1949]. |
| | | H+ | 70proz. wäsr. Aceton | 12,5–37,5° | batch | 1) | | V. C. Haskell u. L. P. Hammett, J. Amer. chem. Soc. 71, 1284 [1949]. |
| | Dowex 50 | H+ | Wasser | 25° | { batch u. kon- tinueller Schüttelfaktor | 100 % | experiment. Prüf- eingehender math. Behandl. | N. L. Smith u. N. R. Amundson, Ind. Engng. Chem. 43, 2156 [1951]. |
| | Amberlite IR 120 | H+ | Wasser | { 65° 98° } | batch | 15 bzw. 6 % | nach 10 h | H. Dueel, J. Solms, L. Anyas-Weisz u. C. Huber, Helv. chim. Acta 34, 1849 [1951]. |
| | | H+ | 70proz. wäsr. Aceton | | batch | 1) | | S. A. Bernhard u. L. P. Hammett, J. Amer. chem. Soc. 75, 1798 [1953]. |
| | Amberlite IR 120 und andere | | | | | | | S. A. Bernhard u. L. P. Hammett, J. Amer. chem. Soc. 75, 5834 [1953]. |
| | Dowex 50, Amberlite IR 120 und andere | H+ | Wasser | 10–30° | batch | 1) | | L. Lawrence u. W. J. Moore, J. Amer. chem. Soc. 73, 3973 [1951]. |
| | Dowex 50 | H+ | Wasser | bis 65° | batch | 1) | | |

Fortsetzung der Tabelle

| Reaktion | Austauscher | Katalysierendes Ion | Lösungsmittel | 0°C | Verfahren | Ausbeute | Bemerkungen | Literatur |
|--|---|---------------------|--------------------------------|--|--|--|--|--|
| Proteine: Casein, Kaffeebohnen-Proteine | Dowex 50 | H ⁺ | Wasser | 100° | Rückfluß | 100 % | gegenüber Hydrolyse durch HCl wird Trübung u. Dunkelfärbg. (Bildung von Huminstoffen) verhindert Die einzelnen Peptid-Bindgg. werden verschieden schnell gespalt. | C. E. Underwood u. F. E. Deatherage, Science [New York] 115, 95 [1952]. |
| Casein, Gelatine, Rinderserumalbumin, El-Albumin, Milchalbumin | Dowex 50, Amberlite IR 105, Zeo Rex | H ⁺ | Wasser | 100° | batch | 100 % | | J. C. Paulson, F. E. Deatherage u. E. F. Amy, J. Amer. chem. Soc. 75, 2039 [1953]. |
| Diazo-essigester | Dowex 50, Amberlite IR 50, IR 100, IR 120 | H ⁺ | Wasser | 20° | Waburg-Apparatur | 1) | orientier. Versuch Die Polymere reagieren langsam er | W. Lautsch u. W. Rothkegel, Z. Naturforsch. 6b, 365 [1951]. |
| Nitrosomethylbenzostoff | Ligninsulfosäure Amberlite IRA 400, Polmin-Epichlorhydrin-Kondensate | OH ⁻ | Wasser | 25–35° | batch | 3–11 % 100 % 49,6 % nach 7 h 0 nach 15 h | | |
| Ib: Verseifungen | | | | | | | | |
| Essigsäure-äthylester | Amberlite IR-4-B und IRA 400 | OH ⁻ | Wasser | 20° | batch | 90 % nach 5 h 99–100 % 92–100 % | techn. Verfahren techn. Verfahren techn. Verfahren | I. G. Farbenindustrie, DBP. 882961 [1952]. Vgl. R. Grissbach, Chem.-Techn. 5, 187 [1953]. |
| Essigsäure-äthylester, Galacturonsäure-methylester | Dowex 2 | OH ⁻ | Wasser | 120° erhöhte Temp. | kochen | | | |
| Polyvinylacetat | | | | | | | | I.G. Farbenindustrie, Anmeldung 1942 u. 1943. |
| Polygalacturonsäuremethylester | | | | | | | | I.G. Farbenindustrie, Anmeldung 1942 u. 1943. |
| II: Kondensations- und Additionsreaktionen | | | | | | | | |
| Vesterrungen: Essigsäure-äthylester | Wofatit P | H ⁺ | Rückfluß Kolonne Kolonne | 90 % nach 5 h 99–100 % 92–100 % | techn. Verfahren techn. Verfahren techn. Verfahren | I. G. Farbenindustrie, DBP. 882961 [1952]. Vgl. R. Grissbach, Chem.-Techn. 5, 187 [1953]. | | |
| Adipinsäure-dimethylester | Wofatit P | H ⁺ | | | | | | |
| Ester aus folgenden Säuren und Alkoholen: | Wofatit P | H ⁺ | | | | | | |
| Essigsäure | Methanol | | | | | | | |
| Buttersäure | Athanol | | | | | | | |
| Ölsäure | prim., sek. und tert. Butanol | | | | | | | |
| Stearinsäure | Dodekanol | | | | | | | |
| Oxalsäure | versch. Ätheralkohole | | | | | | | |
| Bernsteinsäure | Glykol | | | | | | | |
| Adipinsäure | Butylenenglykol | | | | | | | |
| Ketoplmelinsäure | Hexandiol | | | | | | | |
| Sebacinsäure | Hexantriol | | | | | | | |
| Benzosäure | Pentarythrit | | | | | | | |
| Salicylsäure | | | | | | | | |
| Phthalsäure | | | | | | | | |
| Essigsäure-furfurylester | Zeokarb | H ⁺ | kochen | Rückfluß | 21 % | direkte Veresterung, durch Säurekatalyse unmöglich | S. Sussman, Ind. Engng. Chem. 38, 1228 [1946]. | |
| Glykol-diacetat | Zeokarb | H ⁺ | kochen | Rückfluß | 48 % | | | |
| Glycerin-triacetat (Triacettin) | Zeokarb | H ⁺ | — | Rückfluß | 75 % | | | |
| Ölsäurebutylester | phenolsulfonsaurer Austauscher | H ⁺ | — | Rückfluß | 99 % | | | |
| Essigsäure-äthylester | H ⁺ | — | 115° | Kolonne | 1) | techn. Verfahren | D. I. Saitan u. R. R. White, Chem. Engng. Progr. Symp. Series 4, 59 [1952]. | |

Verätherungen: Dibenzyläther aus Benzaldehyd
Uronosid aus Glucuronolacton + Methanol
Methylarabinoside aus L-Arabinose + Methanol



gemischte Acetale aus Formaldehyd + Glycerin
O-R aus Benzaldehyd + n-Butanol
Butanol, n-Hexanol, n-Octanol oder n-Heptanol
O-R aus Furfural + n-Butanol, n-Hexanol, n-Heptanol oder Cyclohexanol
Enoläther aus Aldehyd + Alkohol
Aldolkondensation und Crotonisierung:
Aldol aus Acetaldehyd
Butyraldol u. α : β -Propylacrolein aus Butyraldehyd

Aldol u. ungesätt. Aldehyd aus Hexanal

Diacetonalkohol aus Aceton

verschiedene Aldole
Selbstcrotonisierung von Oenanthaldehyd von n-Butanal n-Hexanal
Acetaldehyd Cyclohexanon

| | | | | | | |
|--|-----------------------------|----------|------------------|---|--------------|---|
| phenolsulfonsaurer Austauscher | H+ | — | 150° | Rückfluß | 30 % | P. Mastaglio, G. Austerveit u. E. Dubois, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 232, 1848 [1951]. |
| Nalcite HCR | H+ | Methanol | kochen | Rückfluß | 72 % | E. M. Osman, K. C. Hobbs u. W. E. Waiston, J. Amer. chem. Soc. 73, 2726 [1951]. |
| Amberlite IR 120 | H+ | Methanol | 20° batch | Rückfluß | batch | W. H. Wadman, J. chem. Soc. [London] 1952, 3051. |
| phenolsulfonsaurer Austauscher | H+ | — | 150° | batch | 20 % | P. Mastaglio, Z. Zafiriadis u. G. Lagrange, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 237, 187 [1953]. |
| (cyclische Aether) aus Benzaldehyd + Glykol analoge Verbb. aus Benzaldehyd + Butandiol 1,3, bzw. Glycerin | H+ | — | 150° | batch | 82 % | E. Swistak, P. Mastaglio, Z. Zafiriadis u. G. Durr, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 237, 1713 [1953]; 237, 1012 [1953]. |
| Dioxan aus Glykol Dioxan aus Di-äthylenglykol Acetalbildung: Methylal aus Formaldehyd + Methanol | H+ | — | 150-165° | batch | — | I. G. Farbenindustrie, DBP. 882091 [1942]. |
| Däthylacetat aus Benzaldehyd, Äthanol, Orthoameisensäureester $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, aus Formaldehyd+n-Butanol | Wofatit P Wofatit KS | H+ | — | Rückfluß | — | S. Sussman, Ind. Engng. Chem. 38, 1228 [1946]. |
| Zeokarb | H+ | — | 130° | batch | 96 % 90 % | G. Lagrange, P. Mastaglio u. Z. Zafiriadis, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 236, 616 [1953]. |
| phenolsulfonsaurer Austauscher Dowex 50 | H+ | — | 110-120° | batch | ≈ 30 % | P. Mastaglio, Z. Zafiriadis, G. Durr, A. Florschuetz, G. Lagrange, Bull. Soc. chim. France 1953, 693. |
| Wofatit | H+ | — | 135° | Kolonne | — | F. Runge, diese Ztschr. 62, 451 [1956]. |
| Wofatit M | OH- | — | z.T. mit Kühlung | batch und Kolonne | — | I. G. Farbenindustrie, DBP. 882091 [1942]. |
| Amberlite IRA 400, Permutit S, Dowex 1, Deacidite, Amberlite IR-4 B und IR-45 | OH-, CH ₃ , COO- | — | — | — | — | M. J. Astle u. J. A. Zastrowsky, Ind. Engng. Chem. 44, 2869 [1952]. |
| Amberlite IRA 400 | OH- | — | 60° | Sohxlet Destillation mit Rücklauf durch Kolonne | 68 % 65 % | C. J. Schmidie u. R. C. Mansfield, Ind. Engng. Chem. 44, 1388 [1952]. |
| Amberlite IRA 400 | OH- | — | — | — | — | K. Ueno u. Y. Yamaguchi, J. chem. Soc. Jap., Ind. Chem. Sect. 55, 234 [1952]. |
| Amberlite IRA 400 | CN-, OH- | — | — | — | — | G. Durr u. P. Mastaglio, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 235, 1038 [1952]. |
| Amberlite IRA 400 | OH- | — | 125° | Rückfluß | 45 % | G. Durr, ebenda 235, 1314 [1951]. |
| Amberlite IRA 400 | OH- | — | 125° | Autoklav | 47 % | G. Durr, ebenda 235, 1314 [1951]. |
| Amberlite IRA 400 | OH- | — | 120-130° | Autoklav | 60 % | G. Durr, ebenda 235, 1314 [1951]. |
| Amberlite 1R 120 | H+ | — | 90-130° | Autoklav | 20 % | G. Durr, ebenda 236, 1571 [1953]. |

Fortsetzung der Tabelle

| Reaktion | Austauscher | Katalysierendes Ion | Lösungsmittel | °C | Verfahren | Ausbeute | Bemerkungen | Literatur |
|---|--|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|-----------|----------|---|---|
| Kondensation (Crotonisierung) von Furfurol mit Acetaldehyd, n-Butanol, n-Hexanal, n-Heptanal, n-Octanal, n-Decanal, Aceton, Methyl-äthylketon, Cyclohexanon von Benzaldehyd mit n-Butanal, n-Heptanal, Cyclohexanon | Amberlite IR 120 Amberlite IR-4 B und IRA 400 | H+ OH- | { 120-140° | { batch, z. T. Auto- klav | | | Selbstkatalyse des aliphatischen Aldehyds als Nebenreaktion. | { P. Mastaglio, A. Flóczy u. G. Durr, ebenda 235, 1402 [1952]. |
| Acyloin-Kondensation: | Amberlite IR 120 und Amberlite IR-4 B | H+ OH- | 120-140° | batch | | | Austauscher wirkt selektiv: milt Säurekatalyse nur Selbstkatalyse | { P. Mastaglio, Z. Zafriadi, G. Durr, A. Flóczy u. G. Lagrange, Bull. Soc. chim. France 1953, 693. G. Durr, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 1953, 1571; 237, 1012 [1953]. |
| Benzoin aus Benzaldehyd | Amberlite IRA 400 | CN- | 80° | Umpumpen | 52-78 % | | | C. J. Schmidle u. R. C. Mansfield, Ind. Engng. Chem. 44, 1388 [1952]. |
| Knoevenagel-Kondensation Butyliiden-äthyl-acetoacetat | | | — | batch | 50 % | | | |
| Propyliiden-äthyl-acetoacetat | | | — | batch | 37 % | | | |
| Isobutyliiden-äthyl-acetoacetat | Benzol | | Temp. kochen | Rückfluß | 60 % | | | |
| Hexyliden-äthyl-acetoacetat | Benzol | | Temp. kochen | Rückfluß | 60 % | | | |
| 2-Athyl-butyliiden-äthyl-acetoacetat | Benzol | | Temp. kochen | Rückfluß | 64 % | | | |
| Benzyliden-äthyl-acetoacetat | Benzol | | Temp. Zimmer- Temp. | Rückfluß | 40 % | | | |
| Heptyliiden-äthyl-acetoacetat | — | | batch | batch | 51 % | | | |
| Äthyliden-äthyl-acetoacetat | Amberlite IR-4 B, IR-45, IRA 400, Diacidite, Dowex 1, Duolite A-4 | OH- und CH ₃ COO- | — | batch | 51 % | | | M. J. Astile u. J. A. Zastowsky, Ind. Engng. Chem. 44, 2867 [1952]. |
| Hexyliden-äthyl-cyanoacetat | Benzol | | Temp. kochen | Rückfluß | 58 % | | | |
| Heptyliiden-äthyl-cyanoacetat | Benzol | | Temp. Zimmer- Temp. | Rückfluß | 33 % | | | |
| 2-Athyl-hexyliden-äthyl-cyanoacetat | — | | batch | batch | 62 % | | | |
| 2-Athyl-butyliiden-äthyl-cyanoacetat | — | | Temp. Zimmer- Temp. | batch | 54 % | | | |
| Furyliiden-äthyl-acetoacetat | — | | Temp. Zimmer- Temp. | batch | 70 % | | | |
| Cyanäthylierung CH ₃ -CH-CN + ROH → RO-CH ₂ CH ₂ -CN | | | Temp. Zimmer- Temp. | batch | 83 % | | | |
| Alkoxypropionitrile aus Acrylnitril und: Methanol | Amberlite IRA 400 | 5-15° | batch | batch | 87 % | | | |
| Athanol | Amberlite IRA 400 | 5-15° | batch | batch | 90 % | | | |
| Isopropanol | Permutit S | 5-15° | batch | batch | 60 % | | | |
| n-Butanol | Dowex 1 | 0-10° | batch | batch | 67 % | | | |
| Allylalkohol | Dowex 1 | 25-45° | batch | batch | 78 % | | | |
| Furylalkohol | Dowex 1 | 25-45° | batch | batch | 74 % | | | |
| Benzylalkohol | Dowex 1 | 25-45° | batch | batch | 79 % | | | |
| Glykol | Dowex 1 | 0-10° | batch | batch | 85 % | | | |
| Wasser | Amberlite IRA 400 | 30-40° | batch | batch | 77 % | | | |
| Athanol | Amberlite IRA 400 | 30-35° | batch | batch | 91 % | | | |
| Cyclohexanol | Amberlite IRA 400 | 40-60° | batch | batch | 60 % | | | |
| Glykol | Amberlite IRA 400 | 30-40° | batch | batch | 60 % | | | |
| Blausäure | Amberlite IRA 400 | 30-40° | batch | batch | 75 % | | | |
| Nitromethan | Amberlite IRA 400 | 50° | batch | batch | 63 % | | | |
| Methyläthylketon | Amberlite IRA 400 | 40-50° | batch | batch | 65 % | | | |
| Athylacetessigester | Amberlite IRA 410 | 50° | batch | batch | 48 % | | | |

Cyanhydrin-Synthese

| | |
|---|--|
| $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{O} + \text{HCN} \rightarrow$ | $\text{R}-\text{C}(\text{OH})(\text{CN})-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ |
| Blausäure und Aceton | |
| Methyäthylketon | Ambelite IRA 400 |
| Di-n-propyl-keton | Ambelite IRA 400 |
| Cyclohexan | Ambelite IR-45 |
| Acetaldehyd | Ambelite IRA 400 |
| Propionaldehyd | Ambelite IR-4 B. |
| Isobutyraldehyd | Ambelite IRA 400 |
| Crotonaldehyd | Ambelite IR-45 |
| Nitroalkohol-Synthese (aus Nitroparaffin und Alkohol): | |
| 1-Nitro-butanol-2 | Ambelite IRA 400 |
| 2-Nitro-pentanol-3 | Ambelite IRA 400 |
| 2-Nitro-2-methyl-pentanol-3 | Ambelite IRA 400 |
| 1-Nitro-pentanol-2 | Ambelite IRA 400 |
| 2-Nitro-hexanol-3 | Ambelite IRA 400 |
| 2-Nitro-2-methyl-hexanol-3 | Ambelite IRA 400 |
| Isopropyliden-Derivate: mono- und di-Isopropyliden-mannit aus Mannit und Aceton | Ambelite IR 120 |
| di-Isopropyliden-glucose aus Glucose und Aceton | |

III: Umesterungen, Alkoholysen

| | | | | | | | |
|--|---------|----------------|----------|--------|----------|----------|--|
| Adipinsäure-butylester aus dem Methylester und andere Reaktionen | Wofatit | H ⁺ | Methanol | ~80° | Kolonne | 99–100 % | |
| Essigsäuremethylester aus dem Propylester Methylal aus dem Di-n-Butylacetat | Zeokarb | H ⁺ | Methanol | kochen | Rückfluß | 75 % | |
| | Zeokarb | H ⁺ | Methanol | kochen | Rückfluß | 69 % | |

IV: Wasseranlagerungen

| | | | | | | | |
|---|------------------|------------------|-----------------|--------------|----------|---------|--|
| Nicotinamid aus Nicotinonitril an Acetylen-Derivate: 4-Octin | Ambelite IRA 400 | OH ⁻ | Wasser | kochen | Rückfluß | 86–90 % | |
| | Dowex 50 | Hg ⁺⁺ | Methanol-Wasser | kochen | Rückfluß | | |
| | Dowex 50 | Hg ⁺⁺ | Athanol-Wasser | kochen | Rückfluß | | |
| | Dowex 50 | Hg ⁺⁺ | Essigsäure | Zimmer-Temp. | | | |

V: Wasserabspaltungen

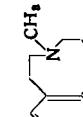
| | | | | | | | |
|--|--------------------|----------------|--------|----------|----------|------|--|
| aus Alkoholen: Tetrahydrofuran und Derivate aus 1,4-Glykolen | Wofatit | H ⁺ | Xylool | kochen | Rückfluß | 52 % | |
| Isobutylens aus tert. Butanol | Zeokarb | H ⁺ | — | 150° | | 81 % | |
| Cyclohexen aus Cyclohexanol | phenolsulfonsaurer | H ⁺ | — | 180–235° | batch | | |
| Cyclohexen-ol und Cyclohexadien aus Cyclohexan-di-ol | Austauscher | | | | | | |

VII: HCl-Abspaltung

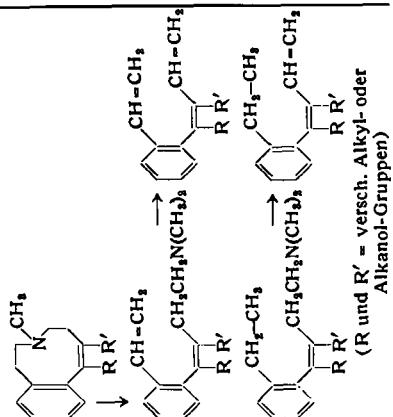
| | | | | | | | |
|--|------------------|-----------------|------------|--------|----------|------|--|
| 1,2,4-Trichlorbenzol aus Hexachlorcyclohexan | Ambelite IRA 400 | OH ⁻ | — | 240° | Rückfluß | 88 % | |
| | Ambelite IR 4 | OH ⁻ | Wasser | 26° | batch | 1) | |
| | Dowex 50 | H ⁺ | Essigsäure | kochen | Rückfluß | 84 % | |

1) Kinetische Messungen der Reaktionsgeschwindigkeit.

Fortsetzung der Tabelle

| Fortsetzung der Tabelle | | | | | | Literatur | |
|---|-------------|----------------------------|--------------------|-----|-----------|-----------|--|
| Reaktion | Austauscher | Katalyse- rendes Ion | Lösungs- mittel | ° C | Verfahren | Ausbeute | Bemerkungen |
|  <p style="text-align: center;">↓</p>  <p style="text-align: center;">→</p>  <p style="text-align: center;">R R'</p> <p style="text-align: center;">CH₂-CH₃</p> <p style="text-align: center;">Amberlite IRA 400</p> <p style="text-align: center;">OH-</p> <p style="text-align: center;">Wasser</p> <p style="text-align: center;">Zimmer- Temp.</p> <p style="text-align: center;">Kolonne</p> <p style="text-align: center;">67–90 %</p> <p style="text-align: center;">wesentl. bessere Aus- deutung als bei Ver- wendung von Ag₂O</p> | | | | | | | J. Weinstock u. V. Boekelheide, J. Amer. chem. Soc. 75, 2546 [1953]. |

IX: Hofmannscher Abbau



J. Weinstock u. V. Boekelheide, J. Amer. chem. Soc. 75, 2546 [1953].

Austauscher mit Carboxyl-Gruppen ist demnach bei gleicher Kapazität weniger wirksam als ein stark saurer mit Sulfo-Gruppen, ebenso wie in homogener Phase Essigsäure gegenüber Schwefelsäure gleicher Konzentration).

Weiterhin hängt bei Reaktionen erster und höherer Ordnung die Reaktionsgeschwindigkeit von der Konzentration der Ausgangsstoffe im Austauscher ab. Diese ist gewöhnlich nicht dieselbe wie in der Lösung, weil je nach Stärke der Wechselwirkungs Kräfte mit Lösungsmittel- molekeln und mit dem Austauschergerüst ein Verteilungskoeffizient zwischen Austauscher und Lösung größer oder kleiner als eins auftritt. Mit Änderung des Lösungsmittels kann sich die Größe dieses Verteilungskoeffizienten ändern. Besonders kompliziert liegen die Verhältnisse, wenn in gemischten Lösungsmitteln gearbeitet wird. Hier ist aus gleichem Grund auch die Zusammensetzung des Lösungsmittels in Lösung und Austauscher verschieden.

Schließlich darf erwartet werden, daß wegen der Enge der Poren und der großen Nachbarschaft geladener Gruppen sterische Effekte, wie z. B. eine gerichtete Adsorption, mindestens in einigen Fällen eine Rolle spielen.

Diese Faktoren sollten bei der Wahl des Austauschertyps und des Lösungsmittels berücksichtigt werden.

Verfahren

Für präparative Anwendung im Labormaßstab genügt fast immer das einfache „batch“-Verfahren allen Ansprüchen. Man gibt den Ionenaustauscher zu den Ausgangssubstanzen, die sich — falls erforderlich gelöst in einem inerten Lösungsmittel — in einem gewöhnlichen Kolben befinden, und wartet die Gleichgewichtseinstellung ab. Da im allgemeinen die Diffusion in der flüssigen Phase schnell gegenüber den anderen Vorgängen abläuft, reicht es aus, von Zeit zu Zeit umzuschütteln. Falls die Reaktion erhöhte Temperatur verlangt, ist Kochen unter Rückfluß häufig das zweckmäßigste. Für Reaktionen unter Druck bedient man sich eines Autoklaven. In beiden Fällen ist vorher zu prüfen, ob der Austauscher die nötige Stabilität besitzt. Nach Ablauf der Reaktion wird der Austauscher durch Dekantieren oder besser durch Filtrieren abgetrennt.

Diese diskontinuierlich arbeitende Methode kann in verschiedenster Weise abgewandelt werden, z. B. durch ständiges Umpumpen der Flüssigkeit durch ein Austauschertbett oder Benutzen eines Soxhlet-Extraktionsapparats.

Das *batch*-Verfahren kann auch kontinuierlich gestaltet werden, indem man das Reaktionsgefäß mit einem Überlauf versieht und die Ausgangsstoffe ständig einströmen läßt. In diesem Fall muß für ständige, gute Durchmischung gesorgt werden.

Die einfachste Anordnung für ein kontinuierlich arbeitendes Verfahren besteht aus einer mit körnigem Austauscher beschickten Kolonne, wie sie von den zahlreichen Enthärtungs-, Entsalzungs- und chromatographischen Trennverfahren her bekannt ist. Die Ausgangsstoffe filtern über den Austauscher, die Reaktionsprodukte erscheinen im Ablauf. Die Methode kann im einzelnen der jeweiligen Reaktion angepaßt werden¹¹⁾. Auf dieser Basis sind eine ganze Anzahl kontinuierlich arbeitender großtechnischer Verfahren entwickelt worden, die bequem zu handhaben sind und Produkte großer Reinheit in sehr hohen Ausbeuten liefern.

Die Verwendungsmöglichkeiten von Ionenaustauschern als Katalysatoren dürften mit den hier angegebenen Ar-

¹¹⁾ R. Griessbach u. G. Naumann, Chem. Technik 5, 187 [1953].

beiten bei weitem nicht erschöpft sein. Prinzipiell sollten sie bei jeder durch irgend ein Ion katalysierten Reaktion verwendet werden können. Die Synthese neuer Austauschtypen, die Phosphon- und Arsonsäuren, tert. Sulfonium-Gruppen, optisch aktive Zentren, oder auch Fermente als „Festioen“ enthalten, wird neue, bisher kaum erforschte Möglichkeiten erschließen.

Diese kurze Übersicht über das in stürmischer Entwicklung begriffene Gebiet möge vor allem dazu dienen, dem präparativ Arbeitenden beim Auffinden der Original-Literatur dienlich zu sein und ihm Hinweise zu geben, wie Katalyse durch Ionen austauscher vielleicht bei der Lösung seiner Aufgaben helfen kann.

Eingeg. am 20. Februar 1954 [A 553]

Chemie und Biologie der Kohlensäureanhydratase

Von Dr. H. GIBIAN

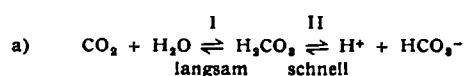
Aus dem Hauptlaboratorium der Schering A.-G., Berlin

Es wird ein Überblick über die wichtigsten chemischen, biochemischen und physiologischen Daten der Kohlensäureanhydratase (carbonic anhydrase) gegeben. Ohne selbst direkt an hydrolytischen oder oxydoreduktiven Stoffwechselvorgängen beteiligt zu sein, gibt dieses Zink-haltige Ferment doch an der Grenze des anorganischen und organischen Stoffbereichs entscheidende Hilfestellung für den normalen Ablauf physiologischer Vorgänge. Die „Kohlensäureanhydratase“¹⁾ könnte als Ferment der Reaktion $H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2O + CO_2$ auch Kohlendioxyhydratase heißen; der angelsächsische Ausdruck carbonic anhydrase erscheint wegen der sprachlichen Ähnlichkeit mit den Wasserstoff abspaltenden Dehydrasen unglücklich gewählt. Wegen der älteren Literatur sei auf frühere Zusammenfassungen verwiesen^{1).}

| | |
|---|---------------------------------|
| Allgemeine (physikalische) Eigenschaften des Substrates | Auswertung |
| Vorkommen und Bedeutung des Fermentes | Einheit der Fermentwirksamkeit |
| Warm- und kaltblütige Wirbeltiere | Eigenschaften |
| Niedere Tiere | Tierisches Ferment |
| Pflanzen | Pflanzliches Ferment |
| Darstellung | Inhibitoren und Aktivatoren |
| Aus tierischem Material | Anwendungen |
| Aus pflanzlichem Material | Zur geschichtlichen Entwicklung |

Allgemeine (physikalische) Eigenschaften des Substrates

Ein Volumen Wasser löst bei 0 °C und 760 mm 2 Volumen CO_2 . Davon ist größenordnungsmäßig nur $1/1000$ zu Kohlensäure hydratisiert, der Rest physikalisch gelöst:



Das Gleichgewicht I liegt weit auf der linken Seite; trotz schneller und weitgehender elektrolytischer Dissoziation nach II ist die Kohlensäure daher scheinbar eine schwache Säure („scheinbares“ $pK_1 = 6,58$, wahres $pK_1 = 3,59$ bei 0 °C). Experimentell lässt sich leicht zeigen, daß I im Gegensatz zu II eine Zeitreaktion ist.

p_H -Erhöhung $\gg 7$, besonders > 11 , verschiebt das Gleichgewicht naturgemäß nach rechts. Ob die dabei auftretende Beschleunigung der Reaktion a) auf einer katalytischen Wirkung der OH^- -Ionen beruht, oder ob noch eine 2. Reaktion



in Betracht zu ziehen ist, kann bisher nicht entschieden werden²⁾.

Abgesehen davon katalysieren verschiedene Anionen die Reaktion a) I erheblich, z. B. HPO_4^{2-} , $H_2BO_3^-$, SeO_3^{2-} , TeO_4^{2-} , AsO_3^{3-} bzw. AsO_4^{3-} , OBr^- , OCl^- , ferner Cl^- und Br^- , dann cyclische N-Basen wie Imidazol, Dimethylimidazol und Nicotin. Bei reaktionskinetischen Messungen müssen diese

Einflüsse durch geeignete Korrekturfaktoren oder Extrapolation auf die Konzentration Null eliminiert werden³⁾.

Der katalytische Effekt der Kohlensäureanhydratase übersteigt diese Wirkungen, auf gleiches Gewicht umgerechnet, um das mehr als 1000fache. Reaktion b) wird dabei wiederum nicht beeinflußt. Ebensowenig wird durch sie die Reaktion von CO_2 mit aliphatischen N-Basen katalysiert (Reaktion c); diese führt zu Carbamaten und verläuft schon an sich schnell:



Vorkommen und Bedeutung des Fermentes

Warm- und kaltblütige Wirbeltiere

Allgemeines

Im Tierreich ist CO_2 Endprodukt des C-Stoffwechsels, also der inneren oder Zellatmung. Ein genügend schneller Austritt des CO_2 vom Ort seiner Bildung durch die Membran der Zellen ins Blut ist nur in molekularer Form möglich, nicht etwa als Ion HCO_3^- . Da Kohlensäureanhydratase durchaus nicht ubiquitär in allen Zellen vorkommt, darf vermutet werden, daß CO_2 tatsächlich molekular und nicht ionisiert gebildet wird.

Blutkörperchen

Stark vereinfacht kann der Transport des CO_2 vom Bildungsort zum Ausscheidungsplatz entsprechend Bild 1 (s. S. 250) schematisiert werden.

Die Verweilzeit des Blutes in den Kapillaren ist durchschnittlich kleiner als eine Sekunde. Der CO_2 -Austausch muß also sehr rasch verlaufen und ohne daß eine wesentliche p_H -Änderung im Blut eintreten darf⁴⁾.

¹⁾ F. J. W. Roughton in Bannister-Myrbäck: Methoden d. Fermentforsch., 3, 2552–63, Leipzig 1941. H. W. Davenport, Physiol. Rev. 26, 560–73 [1946]. B. L. Vallee u. M. D. Altshule, Physiol. Rev. 29, 370–88 [1949]; vgl. Blood 4, 398 [1949]. H. van Goor, Enzymologia 13, 73–164 [1948]. F. J. W. Roughton u. A. M. Clark, in Sumner-Myrbäck: Enzymes 1, 1250–65, New York 1951.

²⁾ M. Leiner u. G. Leiner, Biolog. Zbl. 60, 449 [1940].
³⁾ M. Kiese, Biochem. Z. 307, 207–14 [1940/41].

⁴⁾ F. J. W. Roughton u. V. H. Booth, Biochem. J. 32, 2049 [1938].
⁵⁾ F. J. W. Roughton, Harvey Lectures 39, 96–142 [1943].