

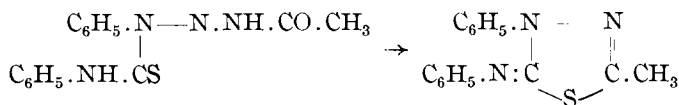
der Reaktion primär eine Umlagerung des 2,4-Diphenyl-thiosemicarbazids in die 1,4-Verbindung erfolgt und darauf letztere in 4-Stellung acetyliert wird. Der sekundäre Vorgang ist aber nach den Erfahrungen beim 1,4-Diphenyl-thiosemicarbazid (s. o.) ganz unwahrscheinlich. Wir haben daher das fragliche Acetylderivat nochmals dargestellt; das Produkt zeigte die von Mc. Kee angegebenen Eigenschaften und schmolz bei 161°, unter lebhaftem Blasenwerfen sich zersetzend. Es ist nicht identisch mit IV vom Schmp. 160°. Die Mc. Keesche Formulierung kann nicht in Frage kommen, da die Verbindung 1 Mol Wasser weniger enthält.

0.123 g Sbst.: 0.304 g CO<sub>2</sub>, 0.0555 g H<sub>2</sub>O. — 3.556 mg Sbst.: 0.482 ccm N (16°, 743 mm). — 3.584 mg Sbst.: 0.496 ccm N (17°, 736 mm).

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>S. Ber. C 67.41, H 4.87, N 15.73.

Gef. „ 67.40, „ 5.04, „ 15.65, 15.75.

Es liegt also das Anhydrid einer primär aus 2,4-Diphenyl-thiosemicarbazid entstandenen Acetylverbindung vor, d. h. der zuletzt beschriebenen vom Schmp. 133°; die Anhydrierung sollte folgendermaßen zu einem Thiobiazol führen (der Schwefel fungiert als Ringglied):



Gegen diese Auffassung spricht allerdings, daß die fragliche Acetylverbindung keine Neigung zeigt, in das Anhydrid überzugehen.

## 78. Wolfgang Langenbeck und Josef Baltes: Über organische Katalysatoren, VIII. Mitteil.<sup>1)</sup>: Esterase-Modelle.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Münster i. W.]

(Eingegangen am 29. Januar 1934.)

Die meisten Entdeckungen in der organischen Katalyse sind bisher durch Zufall gemacht worden. Da sich aber nur durch systematische Methoden ein Arbeitsgebiet erweitern und entwickeln läßt, haben wir uns seit längerer Zeit bemüht, solche Methoden für die Synthese organischer Katalysatoren aufzufinden. Der erste Schritt ist uns im Jahre 1931 geglückt<sup>2)</sup>, als wir zeigen konnten, daß man mit Hilfe der systematischen Aktivierung von schwach wirksamen Katalysatoren zu sehr viel stärkeren gelangen kann. Dagegen blieb das zweite Problem, das bewußte Aufsuchen der katalytisch wirkenden Grundstoffe, noch ungelöst. Wir hoffen nun, in dieser Arbeit zu beweisen, daß sich organische Katalysatoren auch in ihren Anfangsstadien ganz folgerichtig erfinden lassen.

Alle bisher bekannten Hauptvalenz-Katalysen<sup>3)</sup> verlaufen nach einem einheitlichen Schema, das folgendermaßen lautet: Bildet sich bei der Katalyse

<sup>1)</sup> VII. Mitteil.: B. 65, 1750 [1932].

<sup>2)</sup> W. Langenbeck, R. Hutschenreuter u. R. Jüttemann, A. 485, 53 [1931].

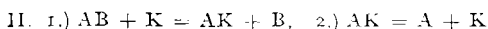
<sup>3)</sup> Zusammenstellung bei W. Langenbeck, Untersuchungen über die chemische Natur der Fermente, Ergebn. Physiol. exper. Pharmacol. 35, 470 [1933].

nur ein Reaktionsprodukt, so entsteht der Zwischenstoff durch einfache Addition des Substrats an den Katalysator (I); liefert die Katalyse zwei Reaktionsprodukte, so wird eins davon schon bei der Bildung des Zwischenstoffs abgespalten (II).

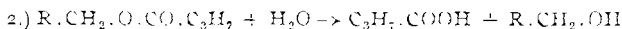
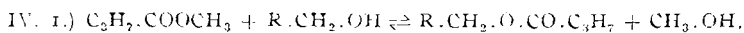
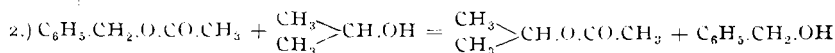
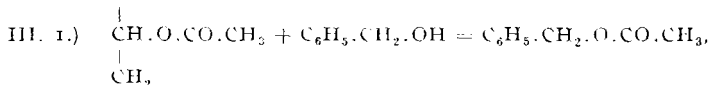
Diese Regel, die der eine von uns schon vor 3 Jahren in einem Vortrag<sup>4)</sup> ausgesprochen und theoretisch begründet hat, wenden wir nun auf das Problem der organisch-katalytischen Ester-Hydrolyse an. Für diesen Fall muß das Schema II gelten, da Säure und Alkohol die beiden Reaktionsprodukte sind. Um über die chemische Natur eines brauchbaren Katalysators Aufschluß zu erhalten, fragen wir uns, ob es Stoffe gibt, die mit einem Ester derart reagieren, daß Alkohol abgespalten wird. Solche Verbindungen sind Amine und Alkohole, die entsprechenden Reaktionen sind die Amid-Bildung und die Umesterung. Beide Umsetzungen sind grundsätzlich brauchbar, denn sowohl die Amide wie die Ester lassen sich in zweiter Reaktion mit Wasser spalten, so daß Säure entsteht und der Überträger regeneriert wird. Wir haben die zweite Möglichkeit gewählt und die Hydrolyse von Estern bei Gegenwart von reaktionsfähigen Alkoholen studiert.



(A und B = Substrate, AB = Reaktionsprodukt, K = Katalysator).



(AB = Substrat, A und B = Reaktionsprodukte, K = Katalysator).



(R =  $\text{C}_6\text{H}_5\text{.NH.CO—}$  oder  $\text{C}_6\text{H}_5\text{.CO—}$  oder  $\text{CH}_3\text{.CO.NH.C}_6\text{H}_5\text{.CO—}$ ).

Selbstverständlich bedeutet es noch keine Katalyse, wenn man bei der Ester-Verseifung irgendeinen Alkohol zusetzt. Der Umweg wird im allgemeinen sogar mehr Zeit benötigen als die unmittelbare Verseifung. Unsere Erfahrungen an anderen organischen Katalysatoren haben aber gezeigt, daß man die Reaktionsfähigkeit durch Einführung aktivierender Gruppen<sup>5)</sup> erhöhen kann, und so bestand die Aussicht, daß dasselbe bei der aktiven Gruppe<sup>5)</sup>  $-\text{CH}_2\text{.OH}$  gelingen könnte.

<sup>4)</sup> Sitz. Chem. Gesellsch. Münster i. W. am 21. Januar 1931, Referat: Ztschr. angew. Chem. **44**, 421 [1931].

<sup>5)</sup> B. Kisch hat in einer großen Anzahl von Arbeiten ähnliche Ansichten über den Bau der Fermente entwickelt (Biochem. Ztschr. **242**, 1 [1931], eingesandt am 5. September 1931 und folg. Bände der Biochem. Ztschr.) wie wir. Seine „Wirkgruppen“ und „Hilfsgruppen“ entsprechen unseren aktiven und aktivierenden Gruppen. Da wir sowohl für die experimentelle (B. **61**, 942 [1928]; A. **485**, 53 [1931], eingesandt am 22. November 1930) wie theoretische Seite der Frage (Vorträge am 21. Januar und 25. April 1931, Ztschr. angew. Chem. **44**, 421, 591 [1931]) die volle Priorität beanspruchen dürfen, behalten wir unsere Bezeichnungsweise bei.

Zunächst haben wir allerdings einen Umweg eingeschlagen und versucht, ob man nicht die Hauptreaktion so verlangsamen kann, daß schon die einfachsten Alkohole katalytisch wirken. Diese Versuche hat R. Hutschenreuter bereits vor 2 Jahren im hiesigen Institut begonnen und damals zeigen können, daß es grundsätzlich möglich ist, die Umesterung eines reaktionsträgen Esters mit einem sekundären Alkohol durch Zusatz eines primären Alkohols zu beschleunigen. Als Substrat dienten polymerer Vinylalkohol<sup>6)</sup> und Isopropylalkohol (III). Kürzlich fanden wir nun, daß das Anilid der Glykolsäure als Katalysator bedeutend aktiver ist als etwa Benzylalkohol, und versuchten daraufhin, diese und ähnliche Verbindungen auch bei der Hydrolyse des Buttersäure-methylesters anzuwenden (IV).

Die Meßmethode schloß sich an die bekannte Esterase-Bestimmung nach Knafl-Lenz<sup>7)</sup> an. Als Indicator diente Phenol-phthalein ( $p_H = 8.3$ ), die Temperatur betrug 80° bzw. 70°. Unter diesen Bedingungen bekamen wir mit 0.25-mol. Lösungen von Glykolsäure-anilid eine 4–5-fache Beschleunigung der direkten Verseifung. Noch besser wirkte Benzoylcarbinol, das 6–7-fach beschleunigte. Mit diesem Katalysator ließ sich auch eine Emulsion von Olivenöl verseifen. Dabei haben wir das Öl durch desoxy-cholsaures Natrium z. T. in Lösung gebracht. Die relative Beschleunigung war etwa dieselbe wie beim Methylbutyrat, wenn auch die Absolutwerte wegen der geringen Löslichkeit des Öls viel kleiner waren.

Im Hinblick auf die entsprechende Ferment-Reaktion ist es von besonderem Interesse, daß sowohl die Esterasen wie unsere Modelle durch Alkohole gehemmt werden. Bei der Modellreaktion ist die Beschleunigung in 50-proz. *n*-Propylalkohol nur 1.3-fach, in 50-proz. Aceton dagegen 3.0-fach. Theoretisch war diese Beobachtung vorausszusehen als eine Gleichgewichts-Verschiebung der ersten Teilreaktion von IV nach links, wodurch die Konzentration des Zwischenstoffes verringert wird. Die zweite Teilreaktion ist dagegen irreversibel, da es sich um eine alkalische Verseifung handelt.

Trotz dieser Ähnlichkeit in der Kinetik wollen wir aus unseren Versuchen nur mit Vorbehalt den Schluß ziehen, daß die Esterase ein aktivierter Alkohol ist, wenn auch bis jetzt nichts gegen diese Annahme spricht. Wir sind damit beschäftigt, eine weitere Aktivierung der Modelle durchzuführen, um dadurch die Analogie zum Ferment immer wahrscheinlicher zu machen. Die wesentliche Bedeutung der vorliegenden Arbeit sehen wir in dem Nachweis, daß man eine nicht beschleunigende Zwischenreaktion durch Aktivierung zu einer Katalyse entwickeln kann. Die Möglichkeiten für den Aufbau organischer Katalysatoren werden dadurch außerordentlich erweitert. Sehr viele organische Reaktionen lassen sich über Zwischenstoffe leiten, ähnlich wie wir es bei der Ester-Hydrolyse getan haben. Insbesondere kann man bei fast allen Umsetzungen, die durch Fermente beschleunigt werden, solche Zwischenreaktionen konstruieren. Man darf deshalb vermuten, daß sich grundsätzlich zu jedem Ferment die entsprechenden synthetischen Modelle finden lassen.

<sup>6)</sup> Der I.-G. Farbenindustrie A.-G. Höchst a. M. und dem Konsortium für elektrochemische Industrie, München danken wir bestens für die Überlassung von polymerem Vinylacetat.

<sup>7)</sup> E. Knafl-Lenz, Arch. experim. Pathol. **97**, 242 [1923].

### Beschreibung der Versuche.

Umesterung von polymerem Vinylacetat.

1.7 g (0.002 Mol) einer 10-proz. Lösung von polymerem Vinylacetat (Mowilith N der I.-G.-Farbenindustrie oder Vinnapas B des Konsortiums für elektrochemische Industrie) in Chinolin wurden mit 3 ccm einer 1-proz. Lösung von Kaliumacetat in Isopropylalkohol und 0.01–0.002 Mol Katalysator in dickwandige Glasröhrchen eingeschmolzen und 10–15 Stdn. im Dampf von siedendem Cyclohexanol (etwa 160°) erhitzt. Zugleich wurde in demselben Dampfbade ein zweites Röhrchen als Blindprobe erhitzt, das dieselbe Füllung, nur ohne Katalysator, enthielt.

Nach dem Abkühlen wurden die Röhrchen geöffnet und der Inhalt mit Alkohol in einen Destillationsapparat gespült, wie ihn Freudenberg und Harder<sup>8)</sup> für die Acetyl-Bestimmung beschrieben haben. Nach Zugabe von Wasser wurde destilliert und in der Vorlage der gebildete Essigsäureisopropylester durch Verseifung mit  $n_{10}$ -Barytlauge bestimmt.

Katalysator	Menge in Molen	Versuchs- dauer Stdn.	Verbr. ccm mit Kata- lysator	$n_{10}$ -Ba(OH) <sub>2</sub> Blind- versuch
Benzylalkohol .....	0.01	10	4.55	2.21
$\alpha$ -Naphthyl-carbinol .....	0.005	15	4.92	3.00
Glykolsäure-anilid .....	0.002	15	7.40	3.00
Benzoyl-carbinol .....	0.002	15	5.02	2.26

### Verseifung von $n$ -Buttersäure-methylester.

In ein Reagensgläschen von etwa 10 cm Länge wurden  $5 \cdot 10^{-4}$ – $2 \cdot 10^{-4}$  Mol Katalysator eingewogen, mit 2 ccm kohlensäure-freiem Wasser, einem Tropfen einer 1-proz. alkohol. Phenol-phthalein-Lösung und 0.5 ccm Methylbutyrat versetzt und in einen innen weiß emaillierten Thermostaten von 80° gebracht. Um eine gute Durchmischung zu erreichen und zugleich die Kohlensäure der Luft fernzuhalten, ließen wir durch ein enges Glasrohr einen langsamen Wasserstoffstrom durch die Flüssigkeit streichen. Der verdampfte Ester mußte von Zeit zu Zeit ersetzt werden, um stets eine gesättigte Lösung zu haben. Das Reaktionsgefäß wurde mit einer Tageslicht-Lampe scharf beleuchtet und aus einer fein ausgezogenen Bürette tropfenweise soviel  $n_{10}$ -Barytlauge zugegeben, daß die Lösung immer eben rot gefärbt blieb.

Durch folgende Blindversuche haben wir uns gesichert: Die Lösungen der Katalysatoren wurden zunächst ohne Ester bis zur Rotfärbung des Indicators mit Barytlauge versetzt und 5–10 Min. bei 80° gehalten. Die hier beschriebenen Katalysatoren verbrauchten teils gar keine Lauge (Glykolsäure-anilid), teils nur zu Anfang wenige Tropfen ( $p$ -Acetaminobenzoyl]-carbinol). Benzoyl-carbinol selbst scheint sich außerordentlich langsam zu zersetzen, es neutralisierte in 60 Min. 0.10 ccm  $n_{10}$ -Lauge. Dieser Wert kam bei der Ester-Verseifung garnicht in Betracht, mußte aber bei der Fett-Verseifung berücksichtigt werden. Selbstverständlich haben wir auch die beträchtliche Verseifung des Esters ohne Katalysator unter den Bedingungen der katalytischen Versuche gemessen.

<sup>8)</sup> K. Freudenberg u. M. Harder, A. 433, 230 [1923].

Katalysator	Menge in Molen	Verbrauchte ccm Ba(OH) <sub>2</sub> nach					
		5	10	15	20	25	30 Min.
Ohne Katalysator .....	—	0,08	0,17	0,30	0,41	0,50	0,60
Glykolsäure-anilid .....	$5 \cdot 10^{-4}$	0,33	0,80	1,20	1,70	2,20	2,70
Benzoyl-carbinol .....	$5 \cdot 10^{-4}$	1,00	1,38	1,60	2,70	3,35	3,80
Benzoyl-carbinol .....	$2 \cdot 10^{-4}$	0,30	0,55	0,79	1,30	1,80	2,18
[ <i>p</i> -Acetamino-benzoyl]-carbinol	$5 \cdot 10^{-4}$	0,25	0,51	0,79	1,11	1,40	1,70

Der Verlauf der Verseifung war also, wie zu erwarten, annähernd linear.

#### Hemmung durch *n*-Propylalkohol.

20 ccm einer 50-proz. wäßrigen Lösung von *n*-Propylalkohol wurden mit 2 ccm Methylbutyrat gemischt, ferner 30 ccm 50-proz. Aceton mit derselben Ester-Menge. 2 ccm von diesen Lösungen wurden für die Messungen benutzt. Als Katalysator wurden  $5 \cdot 10^{-4}$  Mol Benzoyl-carbinol eingewogen. Bei diesen Versuchen war die Lösung also völlig homogen.

Benzoyl-carbinol	Lösungsmittel	Temp.	Verbrauchte ccm Ba(OH) <sub>2</sub> nach					
			5	10	15	20	25	30 Min.
Ohne Katalysator	50-proz. Propyl-							
	alkohol .....	80	0,34	0,73	1,08	1,42	1,72	1,90
$5 \cdot 10^{-4}$ Mol	„	80	0,42	0,90	1,32	1,74	2,13	2,42
Ohne Katalysator	50-proz. Aceton ..	70	0,08	0,18	0,28	0,35	0,42	—
$5 \cdot 10^{-4}$ Mol	„	70	0,20	0,50	0,75	1,00	1,23	—

#### Verseifung von Olivenöl.

2 ccm Olivenöl wurden mit 4 g gepulvertem Gummi arabicum und 1 ccm Wasser in der Reibschale fein zerrieben, bis eine zähe Paste entstanden war. Diese wurde dann mit 100 ccm einer 5-proz. Lösung von desoxycholsaurem Natrium gemischt. Von der Emulsion wurden 2 ccm zu jedem Versuch angewandt. Temperatur 80°, Indicator Phenol-phthalein.

Katalysator	Verbrauchte ccm Barytlauge nach		
	30	60	90 Min.
Ohne Katalysator .....	0,02	—	0,04
$5 \cdot 10^{-4}$ Mol Benzoyl-carbinol ..	0,10	0,21	0,26

Die ccm Barytlauge, die im Blindversuch vom Katalysator allein verbraucht wurden, sind bei den angegebenen katalytischen Werten schon abgezogen.