

# ÜBER ORGANISCHE KATALYSATOREN—L

## ENTWICKLUNGSLINIEN DER ORGANISCHEN KATALYSATOREN

WOLFGANG LANGENBECK

Institut für Katalyseforschung, Buchbinderstrasse 5-6, Rostock, Germany

(Received 17 October 1957)

IM Frühjahr 1927 erschien meine erste Arbeit über organische Katalysatoren,<sup>1</sup> und seitdem haben meine Mitarbeiter und ich etwa 50 Abhandlungen auf diesem Gebiete veröffentlicht. Es ist deshalb an der Zeit, einmal Rückschau zu halten und festzustellen, was in diesen 30 Jahren erreicht worden ist, und welche Ausblicke sich für die Zukunft ergeben. 50 Veröffentlichungen sind bei dem heutigen Umfang der chemischen Publizistik nicht viel. Man muss dabei aber berücksichtigen, dass es sich seinerzeit um ein fast ganz neues Arbeitsgebiet handelte, und dass wir anfangs über den einzuschlagenden Weg völlig im Unklaren waren. Heute zeichnen sich gewisse systematische Linien ab, die als Wegweiser dienen können, aber es gibt noch keineswegs gebahnte Landstrassen, die zu einer Massenproduktion von Veröffentlichungen führen. Das ist aber andererseits gerade der Reiz unseres Arbeitsgebietes. Deshalb wird heute in zunehmendem Masse auch in anderen Laboratorien über organische Katalysatoren gearbeitet.

Unter organischen Katalysatoren haben wir von Anfang an organische Stoffe mit katalytischer Wirkung verstanden, die nicht Enzyme sind. Meist handelte es sich um verhältnismässig einfache synthetische Verbindungen, gelegentlich aber auch um kompliziertere nichtenzymatische Naturstoffe, wie etwa die Blutfarbstoffe. Wir kennen heute mehrere Gruppen von organischen Katalysatoren, die sich hauptsächlich durch die Art der Zwischenstoffe voneinander unterscheiden, die sie mit ihren Substraten bilden. Bisher gibt es folgende:

(1) Hauptvalenzkatalysatoren enthalten aktive Gruppen,<sup>2</sup> die sich mit den Substraten durch feste aber sehr reaktionsfähige Atombindungen verknüpfen.

(2) Chelatkatalysatoren sind Chelate von Metallionen mit mehrzähligen Komplexliganden. Anscheinend tritt das Substrat immer in diese Chelate ein, sodass auch die Zeischenstoffe Komplexverbindungen sind.

(3) Einschluskkatalysatoren haben in ihrem Molekül einen Hohlraum, in den sich das Substrat zu einer Einschlusverbindung einlagert und dabei aktiviert wird.

(4) Basische Katalysatoren sind organische Basen und lagern Protonen aus dem Substrat an.

Zu diesen vier Typen kommen noch eine Reihe von Kombinationen, z.B. gibt es Hauptvalenzkatalysen, die zugleich Basenkatalysen oder Chelatkatalysen sind.

Das ist gewissermassen ein Längsschnitt durch das Lehrgebäude der organischen Katalyse. Es gibt aber auch eine Art Querschnitt, aus dem man ersicht, mit welcher Zielsetzung organisch-katalytische Arbeiten ausgeführt werden können. Von solchen Zielen gibt es, wie bei allen organisch-chemischen Arbeiten, zur Hauptsache drei:

<sup>1</sup> W. Langenbeck, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **60**, 930 (1927).

<sup>2</sup> W. Langenbeck, *Z. Elektrochem.* **54**, 193 (1950).

(1) Theoretische Arbeiten auf experimenteller Grundlage. Man versucht allgemeine Gesetzmässigkeiten zu finden z.B. über die Beziehungen zwischen Konstitution und Aktivität. Die Natur der Zwischenstoffe aufzuklären ist dabei von besonderer Bedeutung. Diese Zielsetzung bildet die notwendige Grundlage für die beiden folgenden.

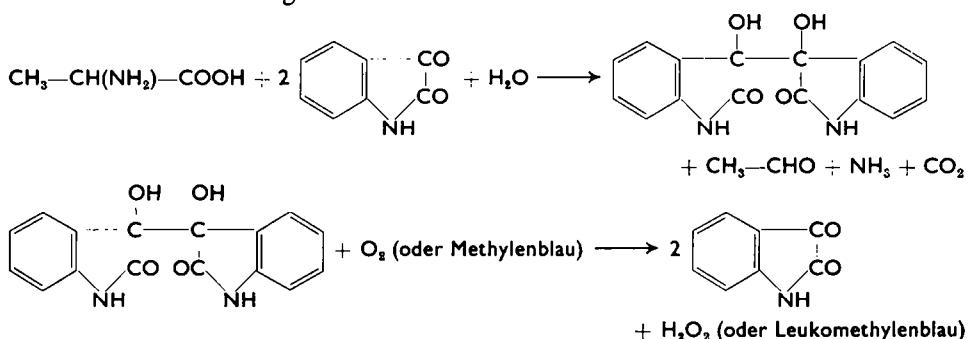
(2) Technische Arbeiten beschäftigen sich mit der Anwendung organischer Katalysatoren auf industrielle Probleme.

(3) Biochemische Arbeiten. Die organischen Katalysatoren werden als Fermentmodelle betrachtet und sollen dazu beitragen, den Chemismus der Fermentwirkung aufzuklären.

Wir wollen nun zunächst den Längsschnitt und dann den Querschnitt näher betrachten. Wegen der Knappheit des Raumes werden dabei hauptsächlich die Untersuchungen meiner Schüler berücksichtigt werden.

#### Hauptvalenzkatalysatoren

Der erste organische Katalysator in unserer Arbeitsreihe, das Isatin,<sup>1</sup> war ein Hauptvalenzkatalysator. Am Isatin wurde der Begriff neu entwickelt. Es dehydriert  $\alpha$ -Aminosäuren nach folgendem vereinfachten Schema:



Nur ein ganz kleiner Teil der Aminosäuren, nämlich zwei Atome Wasserstoff werden vom Katalysator fest gebunden, aber trotzdem in einer Form, in der er gegen Sauerstoff oder Methylenblau sehr reaktionsfähig ist. Die beiden Substrate lösen ihn leicht wieder vom Katalysator ab. Dieser Mechanismus wurde mehrere Jahre vor der Entdeckung der Flavin- und Pyridinfermente gefunden. Die Modellversuche haben zweifellos dazu angeregt, in der lebenden Zelle nach ähnlichen Vorgängen zu suchen.

Bald zeigte es sich, dass die Aktivität stark von der Konstitution des Katalysators abhängt.<sup>3-10</sup> Führt man gewisse Substituenten an geeigneten Stellen des Isatinmoleküls ein (aktivierende Gruppen), so steigt sie mehr oder weniger an. Solche Versuche wurden im Laufe der Jahre stetig fortgesetzt. Sie führten schliesslich zu den bisher aktivsten Isatinderivaten, der Isatin-4-carbonsäure (I) und der leichter

<sup>3</sup> W. Langenbeck, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **61**, 942 (1928).

<sup>4</sup> W. Langenbeck, L. Weschky und O. Gödde, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **70**, 672, 1039 (1937).

<sup>5</sup> W. Langenbeck, *Z. Elektrochem.* **46**, 106 (1940).

<sup>6</sup> W. Dethloff und H. Mix, *Chem. Ber.* **82**, 534 (1949).

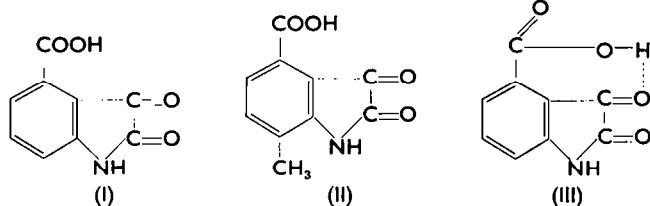
<sup>7</sup> W. Dethloff und K. Schreiber, *Chem. Ber.* **83**, 157 (1950).

<sup>8</sup> H. Mix, *Liebigs Ann.* **592**, 146 (1955).

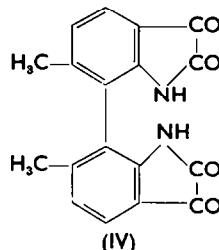
<sup>9</sup> W. Langenbeck, K. Rühlmann, H. H. Reif und F. Stolze, *J. Prakt. Chem.* **4**, 136 (1956).

<sup>10</sup> H. Mix und H. W. Krause, *Chem. Ber.* **89**, 2630 (1956).

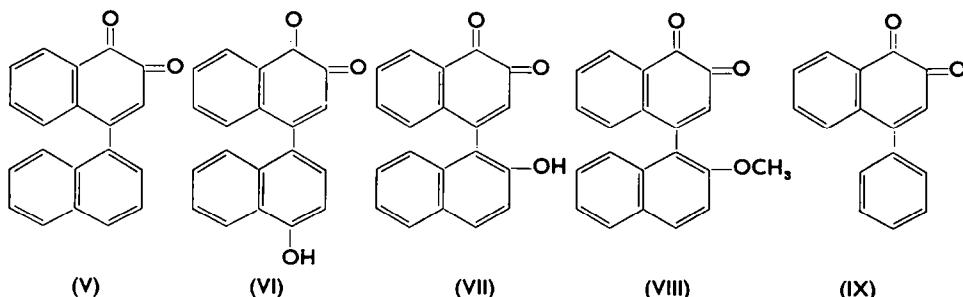
zugänglichen 7-Methyl-isatin-4-carbonsäure (II). Diese Stoffe wirken am besten in einem basischen Lösungsmittel, z.B. in wässrigem Pyridin. Wir haben hier den ersten Fall einer kombinierten Hauptvalenz-Basenkatalyse. Die freie Carboxylgruppe ist für die maximale Wirkung erforderlich. Die Ester, Amide usw. sind weniger aktiv. Vielleicht wirkt die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke so besonders günstig (III).



In letzter Zeit sind auch optisch aktive Isatine dargestellt worden, die eine deutlich auswählende stereochemische Spezifität gegenüber D- und L-Aminosäuren zeigen.<sup>6,8</sup> Es handelt sich um atropisomere Derivate des Diisatyls (IV).



Isatin kann als *o*-Chinon des Indols betrachtet werden. Es ist deshalb nicht überraschend, dass auch carbocyclische *o*-Chinone eine Dehydrasewirkung gegenüber Aminosäuren ausüben.<sup>11-15</sup> Allerdings liegt ihr Redoxpotential so, dass nur Sauerstoff, nicht Methylenblau als Acceptor verwendet werden kann. Anfänglich störte die Eigenschaft mancher *o*-Chinone, schon ohne Substrat leicht autoxydiert zu werden. Später fanden wir aber Derivate des  $\beta$ -Naphthochinons, die nicht mehr autoxydabel und dabei sehr starke Katalysatoren sind.<sup>15</sup> Meist sind es 4-Naphthyl-naphthochinone-(1, 2) (V-VIII) während das 4-Phenyl derivat (IX) merkwürdigerweise autoxydabel ist.



<sup>11</sup> W. Langenbeck, R. Schaller und K. Arneberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **75**, 1483 (1942).

<sup>12</sup> W. Langenbeck, O. Tarhan, G. Keitel und B. Hirsch, *Chem. Ber.* **81**, 356 (1948).

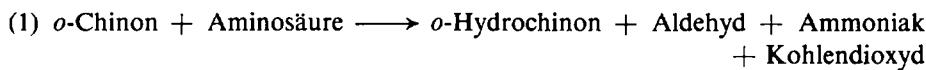
<sup>13</sup> W. Langenbeck, H. Le Blanc und B. Lukowczyk, *Chem. Ber.* **87**, 496 (1954).

<sup>14</sup> H. Pracejus, *Liebigs Ann.* **601**, 61 (1957).

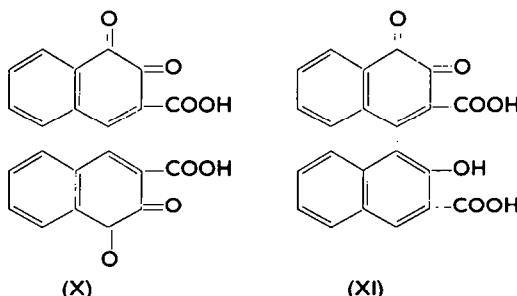
<sup>16</sup> H. Cassebaum und W. Langenbeck, *Chem. Ber.* **90**, 339 (1957).

Ebenso wie die Isatinderivate bauen auch die *o*-Chinone Aminosäuren zu Aldehyd, Ammoniak und Kohlendioxyd ab, nicht zu  $\alpha$ -Ketosäuren wie die natürlichen Aminosäuren-Dehydrasen.

Auch in der Reihe der *o*-Chinone sind atropisomere, stereochemisch spezifische Derivate hergestellt worden (X, XI). Bei X trat die stereochemische Spezifität nur bei Gegenwart von Hämin zutage, also mit einer kombinierten Hauptvalenz-Chelatkatalyse. Hierbei wird nämlich die zweite Teilreaktion der Hauptvalenzkatalyse

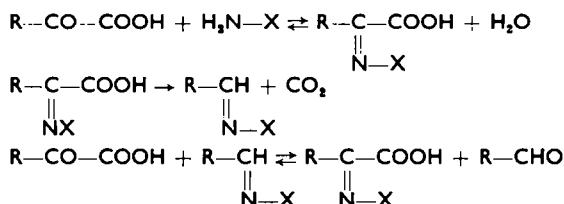


beschleunigt und die erste zur langsamsten. Dies ist für eine stereochemische Spezifität erforderlich, die Umsetzung des Katalysators mit dem asymmetrischen Substrat muss geschwindigkeitsbestimmend sein.



Der zweite von mir nachgewiesene Hauptvalenzkatalysator war der Acetaldehyd.<sup>16</sup> Nach einer alten Arbeit von Liebig hydratisiert er Dicyan zu Oxamid. Ich konnte hochaktive Vinyliminoester als Zwischenstoffe auffinden.

Darauf wurde die Decarboxylierung der  $\alpha$ -Ketosäuren bei Gegenwart von primären Aminen entdeckt.<sup>17-22</sup> Sie läuft nach folgendem Cyclus ab:



Da die primär entstehenden Schiffsschen Basen sehr wasserempfindlich sind, gelingt die Reaktion nur in nichtwässrigen Lösungsmitteln, am besten in Phenolen. Diese Katalyse ist dadurch besonders interessant, dass eine fünfstufige Aktivierung durch

<sup>16</sup> W. Langenbeck, *Liebigs Ann.* **469**, 16 (1929).

<sup>17</sup> W. Langenbeck und R. Hutschenreuter, *Z. Anorg. Chem.* **188**, 1 (1930).

<sup>18</sup> W. Langenbeck, R. Hutschenreuter und R. Jüttemann, *Liebigs Ann.* **485**, 53 (1931).

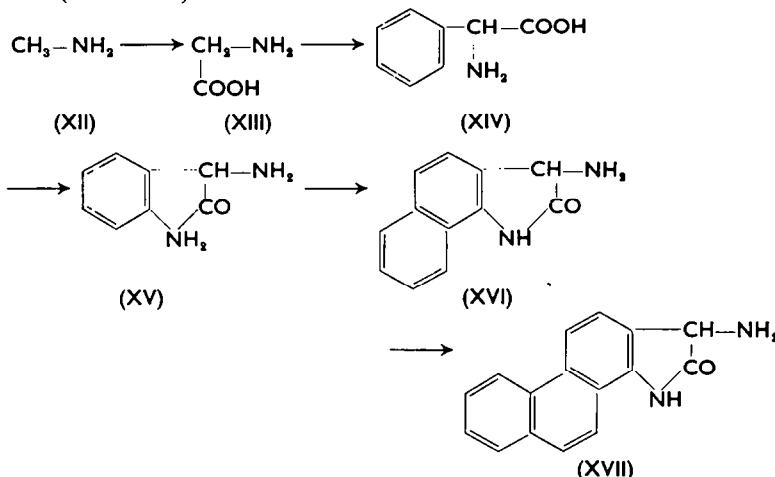
<sup>19</sup> W. Langenbeck, R. Jüttemann und F. Hellrung, oxindols, *Liebigs Ann.* **499**, 201 (1932).

<sup>20</sup> W. Langenbeck, F. Hellrung und R. Jüttemann, *Liebigs Ann.* **512**, 276 (1934).

<sup>21</sup> W. Langenbeck und O. Gödde, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **70**, 669 (1937).

<sup>22</sup> W. Langenbeck und K. Weissenborn, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **72**, 724 (1939); W. Langenbeck und G. Triem, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **69**, 248 (1936).

Substitution erzielt werden konnte (mit Phenylglyoxylsäure als Substrat). Sie verläuft über folgende Stufen (XII–XVII):

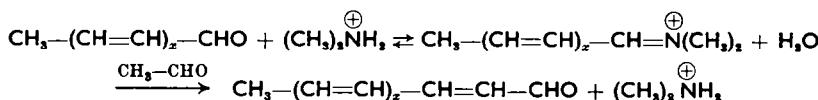


Die Gesamtaktivierung ist etwa 6000-fach. Die Versuche wurden 1939 vorläufig abgeschlossen. Eine Fortsetzung ist nur aussichtsreich, wenn es gelingt, die Reaktion in wässriger Lösung bei Gegenwart von Chelatkatalysatoren auszuführen. Versuche in dieser Richtung sind bereits in Angriff genommen. Schon Metallionen allein, z.B. Magnesium-, Mangan- und Aluminiumionen zersetzen in wässriger Lösung Brenztraubensäure unter Kohlendioxydentwicklung, führen aber zu komplizierten Reaktionsprodukten, die z.T. aufgeklärt werden konnten.<sup>23</sup>

Die von R. Kuhn und Mitarbeitern<sup>24</sup> entdeckte Bildung von Polyenalen aus Crotonaldehyd und Acetaldehyd bei Gegenwart von Piperidinacetat:



konnte von uns verbessert werden.<sup>25,26</sup> Bisher war es ein Nachteil, dass neben den offenkettigen Polyenalen in grossen Mengen harzige und vor allem auch cyclische Nebenprodukte entstanden. Die Bildung solcher Nebenprodukte liess sich vermeiden, wenn man die Kondensation des Acetaldehyds bei tiefen Temperaturen ( $-10^\circ$ ) vornahm. Bei dieser Anordnung konnte als Katalysator Dimethylamin mit der doppelten Menge Essigsäure mit Vorteil verwendet werden. Als Nebenprodukte traten dann fast nur noch Crotonaldehyd und Aldol auf. Die Reaktion verläuft wahrscheinlich nach folgendem Mechanismus:



Sekundäre Amine beschleunigen nicht nur, wie schon Knoevenagel gefunden hatte, die Aldolkondensation und verwandte Reaktionen, sondern sie bewirken auch

<sup>23</sup> A. Schellenberger, *Liebigs Ann.* im Druck.

<sup>24</sup> R. Kuhn und M. Hoffer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **63**, 2164 (1930); R. Kuhn, W. Badstübner und C. Grundmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **69**, 98 (1936); R. Kuhn, C. Grundmann und H. Trischmann, *Z. Physiol. Chem.* **248**, IV (1937); R. Kuhn und C. Grundmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **71**, 2274 (1938).

<sup>25</sup> W. Langenbeck, Die Synthese von Polyenaldehyden als Hauptvalenzkatalyse. X. Int. Congr. Chem., Roma 16 (1938).

<sup>26</sup> W. Langenbeck, *Synthese von Fettsäuren aus Acetaldehyde* S.35. Chem. Techn. Sonderheft (1952).

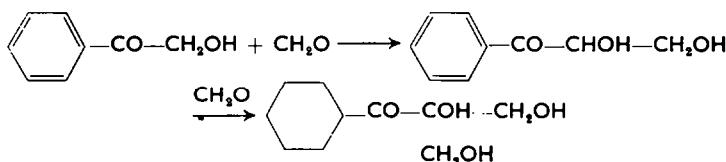
die Anlagerung von Wasser an Crotonaldehyd.<sup>27,28</sup> Es bildet sich ein echtes Gleichgewicht heraus nach der Gleichung:



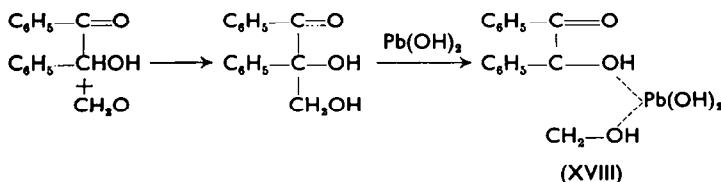
Die Gleichgewichtskonstante in einem Überschuss von Wasser hat etwa den Wert 0,6. Der beste Katalysator ist Sarkosin das sich auch bei den Aldolkondensation bewahnt hat.<sup>29</sup>

Eine sehr interessante katalytische Reaktion ist die Kondensation des Formaldehyds mit sich selbst, wobei zuckerähnliche Oxo-hydroxy-Verbindungen entstehen. Sie wurde schon im Jahre 1861 von Butlerow entdeckt, führte in der Hand von Emil Fischer zu einheitlichen Zucker-osazonen und wurde später von Löw durch Anwendung von Bleihydroxyd (statt Kalziumhydroxyd) als anorganischem Hilfskatalysator verbessert. Schmalfuss konnte zeigen, dass die Reaktion durch Zusatz ihrer Reaktionsprodukte beschleunigt wird, dass also eine Autokatalyse vorliegt. Unsere Untersuchungen<sup>30-35</sup> haben diese Feststellung auf kinetischem Wege bestätigt. Darüber hinaus konnten organische Katalysatoren gefunden werden, die noch weit wirksamer sind als die Reaktionsprodukte, sodass bei Zusatz solcher Stoffe der autokatalytische Charakter der Reaktion verschwindet und in einen echten katalytischen Verlauf übergeht.

Die wirksamsten Katalysatoren sind Benzoylcarbinol und seine Derivate. Es liess sich nachweisen, dass mit Formaldehyd bei Gegenwart von Bleihydroxyd oder Bleioxyd definierte Hauptvalenz-Zwischenstoffe entstehen:



Die Wirkung der zugesetzten Metallhydroxyde hängt stark von der Natur der Kationen ab. Natriumhydroxyd wirkt z.B. sehr schlecht. Dagegen ist Bleihydroxyd bei Gegenwart von organischen Katalysatoren sogar noch in schwach saurer Lösung aktiv. Daraus muss man schliessen, dass die Formaldehydkondensation eine kombinierte Hauptvalenz-Chelatkatalyse ist. Es war, geschichtlich betrachtet, die erste Kombination dieser Art. Am Modell des Benzoins könnten wir die Bildung von Chelaten nachweisen, die vielleicht folgende Konstitution besitzen (XVIII):



<sup>27</sup> W. Langenbeck und R. Sauerbier, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **70**, 1540 (1937).

<sup>28</sup> W. Langenbeck und R. Grochalski, *Z. Phys. Chem.* **197**, 191 (1951).

<sup>29</sup> W. Langenbeck und G. Borth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **75**, 951 (1942).

<sup>30</sup> W. Langenbeck, *Naturwissenschaften* **30**, 30 (1942).

<sup>31</sup> S. Hünig, *Biochem. Z.* **313**, 31 (1942).

<sup>32</sup> E. Katzschnmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **77**, 579 (1944).

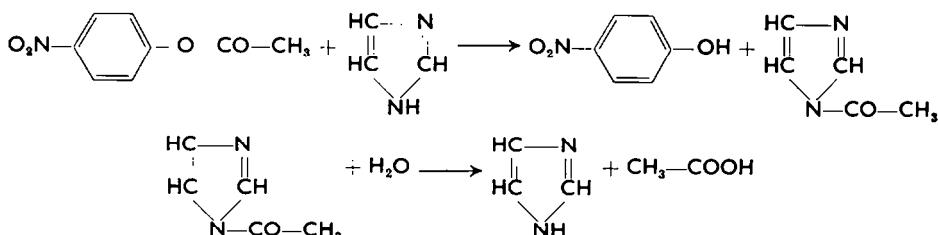
<sup>33</sup> W. Langenbeck, W. Sander, F. Kühn, S. Hünig und E. Katzschnmann, *Angew. Chem.* **61**, 186 (1949).

<sup>34</sup> W. Langenbeck, *Neue Untersuchungen über die Formaldehydekondensation* S.119. Vontragstagung 1953 der Chemischen Gesellschaft in der DDR.

<sup>35</sup> W. Langenbeck, K. H. Krüger, K. Schwarzer und J. Welker, *J. Prakt. Chem.* **3**, 196 (1956).

Das Gemisch der Reaktionsprodukte wurde katalytisch hydriert und die dabei entstandenen mehrwertigen Alkohole fraktioniert destilliert. Dabei zeigte es sich, dass durch den Zusatz der organischen Katalysatoren die Ausbeute an niederen Kondensationsprodukten (Glykolaldehyd, Dioxyaceton usw.) vermehrt wird. Auch heterogene organische Katalysatoren auf der Basis von Austauscherharzen konnten entwickelt werden. Sie haben den Vorteil, dass sie nach beendeter Reaktion leicht von dem Reaktionsgemisch getrennt und wieder verwendet werden können.

Auf dem Gebiet der Hauptvalenzkatalysatoren mit Hydrolasewirkung waren bisher nur sehr geringe Erfolge erzielt worden.<sup>36-43</sup> Erst in jüngster Zeit haben amerikanische Autoren die Beobachtung gemacht, dass die Hydrolyse des *p*-Nitro-phenylacetats durch Imidazol und einige seiner Derivate beschleunigt wird,<sup>44</sup> und wir konnten zeigen, dass dabei 1-Acetyl-imidazol als isolierbarer Zwischenstoff auftritt.<sup>45</sup> Es spielt sich also mindestens zum Teil folgende Hauptvalenzkatalyse ab:



Durch diese Ergebnisse ist im Bereich der organischen Katalyse ein neues Arbeitsgebiet erschlossen worden, das noch viele Möglichkeiten verspricht. Besonders die Kombination von Imidazolderivaten mit Chelatkatalysatoren erscheint aussichtsreich.

#### *Chelatkatalysatoren*

Chelatkatalysen sind in unserem Sinne nur solche Reaktionen, deren Katalysatoren bereits Chelate sind. Die zahlreichen Fälle, bei denen freie Metallionen dadurch katalytische wirken, dass sie mit ihren Substraten komplexe Bindungen eingehen, gehören nicht in unser Arbeitsgebiet. Chelatkatalysatoren sind also Chelate mit katalytischer Wirkung.

Unsere Untersuchungen über Chelatkatalysatoren knüpfen an eine ältere Arbeit von R. Kuhn und A. Wassermann<sup>46</sup> an, aus der hervorgeht, dass die Eisen(II)-Chelate des Dipyridyls und Phenanthrolins im Entstehungszustande besonders lebhaft Wasserstoffperoxyd zersetzen. Die Autoren nahmen an, dass bei der Bildung der Eisen(II)-Chelate aus Eisen(III)-salz, Wasserstoffperoxyd und Dipyridyl zunächst

<sup>36</sup> W. Langenbeck und J. Baltes, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **67**, 387 (1934).

<sup>37</sup> W. Langenbeck und J. Baltes, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **67**, 1204 (1934).

<sup>38</sup> W. Langenbeck und F. Baehren, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **69**, 514 (1936).

<sup>39</sup> W. Langenbeck und K. Hölscher, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **72**, 724 (1939).

<sup>40</sup> W. Langenbeck, *Die organischen Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten* (2. Aufl.) S.78. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen und Heidelberg (1949).

<sup>41</sup> H. Mix und W. Langenbeck, *Ergebn. Enzymforsch.* **13**, 207-299 (1954).

<sup>42</sup> W. Langenbeck, *Z. Elektrochem.* **54**, 193 (1950).

<sup>43</sup> W. Langenbeck, *Advanc. Enzymol.* **14**, 163, 173 (1953).

<sup>44</sup> T. C. Bruice und G. L. Schmir, *Arch. Biochem. Biophys.* **63**, 484 (1956); *J. Amer. Chem. Soc.* **79**, 1663 (1957); M. L. Bender und B. W. Turnquest, *Ibid.* **79**, 1652 (1957).

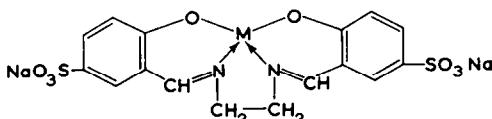
<sup>45</sup> W. Langenbeck und R. Mahrwald, *Chem. Ber.* **90**, 2423 (1957).

<sup>46</sup> R. Kuhn und A. Wassermann, *Liebigs Ann.* **503**, 203 (1933).

Chelate mit einer Koordinationslücke entstehen, die besonders aktiv sind. Die experimentellen Ergebnisse von Kuhn und Wassermann konnten wir auch an Phenanthrolinderivaten bestätigen.<sup>47</sup>

Solche ungesättigten Chelate halten sich natürlich nur kurze Zeit, sie gehen bald in die gesättigten Chelate mit geringerer katalytischer Wirkung über. Wir stellten nun beständige Chelate mit Koordinationslücke dadurch her, dass wir Liganden benutzten, deren "Zähnigkeit" die Koordinationszahl des Metallions nicht erreichte. Die so entstehenden Koordinationslücken werden zwar wahrscheinlich von dem Lösungsmittel ausgefüllt, dieses wird aber so locker gebunden, dass es leicht von dem Substrat verdrängt werden kann. Denn hierauf scheint es anzukommen: Das Substrat muss sich, um katalytisch verändert zu werden, an das Chelat komplex anlagern. Für solche Gedankengänge gab es schon in dem natürlichen Hämin ein Vorbild, das ja auch ein ungesättigtes Chelat von erheblicher katalytischer Wirkung ist (s.u.).

Vierzähnige Liganden sind die früher von P. Pfeiffer untersuchten Schiffsschen Basen des Salicylaldehyds mit Äthylendiamin. Ihre Chelate sind meist in Wasser schwer löslich und daher für katalytische Versuche weniger geeignet. Wir haben deshalb die leicht löslichen Chelate der Schiffsschen Base des Äthylendiamins mit Salicylaldehyd-sulfonsäure [Sulfosalicylaldehydäthylendiimin (XIX)] zu katalytischen Versuchen herangezogen.<sup>48</sup>



XIX

Gemessen wurde die Oxydation von Pyrogallol zu Purpurogallin durch Wasserstoffperoxyd (Peroxydasewirkung) und die Zersetzung des Wasserstoffperoxyds zu Sauerstoff und Wasser (Katalasewirkung). Das Ergebnis war sehr überraschend. Das Kobaltchelat von (XIX) war peroxydatisch 10,000 mal so aktiv wie die freien Kobaltionen. Das Kobaltchelat des ähnlich wie (XIX) gebauten Pyridoxalphosphat-äthylendiimins, das sich also von einem natürlichen Coferment ableitet, hatte die 1000 fache Wirkung der Kobaltionen. Katalatisch waren besonders die Mangan(II)-chelate sehr aktiv.

Zu den Chelaten mit Koordinationslücke gehören auch das Hämin und das Hämoglobin. Die katalytische Aktivität des roten Blutfarbstoffes ist schon sehr lange bekannt, und zwar jetzt fast genau 100 Jahre. 1857 beobachtete C. F. Schönbein, dass Guajaktinktur bei Gegenwart von Wasserstoffperoxyd und roten Blutkörperchen eine blaue Farbe annahm. Die katalytischen Fähigkeiten des Hämins wurden 1926 von R. Kuhn<sup>49</sup> entdeckt. 1932 konnten wir zeigen, dass Imidazol und manche seiner Derivate eine besonders hohe Affinität zum Hämin besitzen, und dass diese "Imidazol-parahämatine" auch katalytisch besonders aktiv sind.<sup>50,51,52</sup> Dabei sind es wahrscheinlich nicht die koordinativ abgesättigten Verbindungen (Hämin.

<sup>47</sup> W. Langenbeck und F. Kasper, *Chem. Ber.* **89**, 2460 (1956).

<sup>48</sup> W. Langenbeck und K. Oehler, *Chem. Ber.* **89**, 2455 (1956).

<sup>49</sup> R. Kuhn und L. Brann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **59**, 2370 (1926).

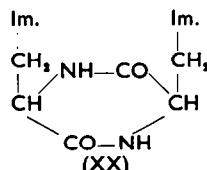
<sup>50</sup> W. Langenbeck, R. Hutschenerreuter und W. Rottig, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **65**, 1750 (1932).

<sup>51</sup> W. Langenbeck und S. Fittkau, *Chem. Ber.* **87**, 501 (1954).

<sup>52</sup> W. Langenbeck, *S. B. Dtsch. Akad. Wiss. Nr. 3* (1957).

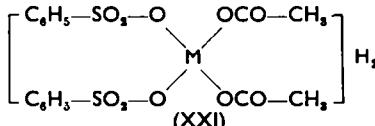
2 Imidazol) welche katalysieren, sondern die Verbindungen mit Koordinationslücke (Hämin. Imidazol). Auch im Hämoglobin sind nur 5 Koordinationsstellen des Eisens besetzt. Die sechste wird im Oxyhämoglobin vom molekularen Sauerstoff in Anspruch genommen. Dieser wird aber leicht vom Substrat verdrängt, da er nur locker gebunden ist. Daher sind auch die Oxyhämoglobine katalytisch hochaktiv. Der Globinanteil der Blutfarbstoffe, der ja bei jeder Tierart verschieden ist, übt einen deutlichen Einfluss auf den Grad der katalytischen Aktivität aus. Wir konnten z.B. zeigen, dass das Oxyhämoglobin des Meerschweinchens eine dreimal so starke Peroxydase ist wie das Hunde-Oxyhämoglobin.<sup>50,51</sup>

Chelatkatalysen beschränken sich in der lebenden Zelle nicht nur auf die Häminfermente (Katalase, Peroxydase und Atmungsfermente), sondern wir wissen heute, dass auch sehr viele Apofermente Metallionen nach Art der Chelate gebunden enthalten. Wir haben deshalb damit begonnen zu untersuchen, wie die katalytische Aktivität von Metallionen durch Aminosäuren, Peptide und cyclische Peptide verändert wird.<sup>53,54,55</sup> Dabei zeigte sich, dass Arginin die katalytische Aktivität des Kupferions stark erhöht, die des Cobalts aber hemmt. Offenbar bilden sich mit Kupfer ungesättigte, mit Cobalt gesättigte Chelate. Auch Histidinanhydrid (XX):



als Vertreter der cyclischen Peptide aktiviert das Kupferion.<sup>54</sup> Wir halten es durchaus für möglich, dass in Apofermenten cyclische Peptide gebunden vorkommen, mit spezifischen komplexbildenden Gruppen (Imidazol, Guanidin, Thiol usw.).

Eine besondere Klasse von Chelatkatalysatoren sind die Salze von organischen Sulfonsäuren. Nachdem Losowoi<sup>56</sup> die Beschleunigung der Veresterung von Carbonsäuren durch anorganische Salze gefunden hatte und Hanske<sup>57</sup> zeigen konnte, dass diese Wirkung auch von der Natur der Anionen abhängt, haben wir die Wirkung von Salzen organischer Sulfonsäuren auf die Veresterung gemessen.<sup>58,59</sup> Dabei zeigte sich, dass auch die in wässriger Lösung fast neutral reagierenden Salze, wie das Kalzium- und Magnesiumsalz der Benzolsulfinsäure, in methanolisch-essigsaurer Lösung eine starke Erhöhung der Wasserstoffionen-Konzentration bewirken. Wir müssen deshalb annehmen, dass sich in methanolischer Lösung aus sulfonsaurem Salz und Essigsäure starke komplexe Säuren bilden, etwa nach folgendem Schema (XXI),



deren Wasserstoffionen die Veresterung beschleunigen.

<sup>53</sup> H. Mix, W. Tittelbach-Helmrich und W. Langenbeck, *Chem. Ber.* **89**, 69 (1956).

<sup>54</sup> H. Mix, *Naturwissenschaften* **43**, 469 (1956).

<sup>55</sup> W. Langenbeck, H. Mix und W. Tittelbach-Helmrich, *Chem. Ber.* **90**, 2699 (1957).

<sup>56</sup> A. W. Losowoi, *Zh. obsch. khim.* **2**, 65 (1932); C. I. 1933, I, 1731.

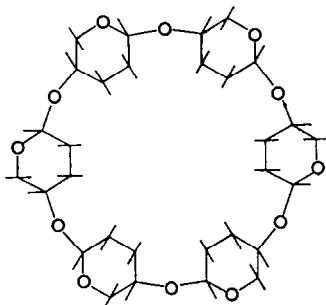
<sup>57</sup> W. Hanske, *Z. Anorg. Chem.* **266**, 216 (1951).

<sup>58</sup> W. Langenbeck und R. Mahrwald, *Liebigs Ann.* **605**, 111 (1957).

<sup>59</sup> W. Langenbeck und R. Mahrwald, *Liebigs Ann.* **611**, 1 (1958).

### Einschlusskatalysatoren

F. Cramer<sup>60</sup> beobachtete, dass die ringförmig gebauten Schardingerschen Cyclodextrane (z.B. XXII) die Reaktionsfähigkeit mancher eingeschlossenen Stoffe erhöhen. So nimmt die Autoxydationsgeschwindigkeit des Furoins bei Gegenwart der Cyclodextrane zu. Cramer nimmt an, dass im Innern der Cyclodextranringe ein stärker



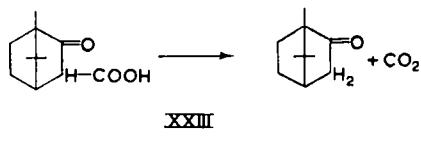
XXII

alkalisches Milieu vorhanden ist, als in der Lösung. Auch an der Amylose, die ja eine spirale Struktur besitzt, konnte ich in noch unveröffentlichten Versuchen mit R. Koch schwache katalytische Wirkungen nachweisen.

W. Lautsch hat sich in zahlreichen Arbeiten um das Problem der kombinierten Chelat-Einschlusskatalysen bemüht.<sup>61</sup> Er konnte zeigen, dass die katalytischen Wirkungen des Hämins durch angefügte Polypeptidketten erhöht werden.

### Basische Katalysatoren

Bei den basischen Katalysatoren spielt ihre organisch-chemische Natur keine besondere Rolle. Anorganische Basen können ebensogut oder besser wirken. Bemerkenswert sind aber die Erscheinungen der stereochemischen Spezifität, die man mit optisch aktiven Basen, z.B. Alkaloiden hervorrufen kann. Die ersten Versuche auf diesem Gebiete stammen von Bredig und Fajans.<sup>62</sup> D- und L-Camphocarbonsäure (XXIII) wurden durch Chinin mit verschiedener Geschwindigkeit zu Campher und Kohlendioxyd zersetzt.



XXIII

### Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung

Das Problem, Beziehungen zwischen Konstitution und Aktivität bei organischen Katalysatoren zu finden, ist ein Teilproblem zu der Frage nach Konstitution und Reaktionsgeschwindigkeit von organischen Stoffen überhaupt. Bekanntlich sind solche Probleme heute noch nicht exakt und zahlenmäßig lösbar, wenn sich auch

<sup>60</sup> F. Cramer, *Chem. Ber.* **86**, 1576 (1953); *Angew. Chem.* **68**, 118 (1956).

<sup>61</sup> W. Lautsch, *Angew. Chem.* **66**, 123 (1954), und spätere Arbeiten.

<sup>62</sup> G. Bredig und K. Fajans, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **41**, 752 (1908).

aus der Elektronentheorie der organischen Bindung manche qualitativen Ansätze ergeben haben. Im Wesentlichen ist man auch heute noch auf ein empirisches Durchprobieren einer möglichst grossen Zahl neu synthetisierter Stoffe angewiesen, wobei sich aber die Erfolgsquote durch einige systematische Richtlinien sehr verbessern lässt.

Bei den Hauptvalenzkatalysatoren haben sich folgende drei Regeln für die Aktivierung stets bewährt:

(1) Jede Hauptvalenzkatalyse besteht aus mindestens zwei Teilreaktionen. Es ist nicht erforderlich, beide gleichzeitig zu aktivieren, sondern es genügt, wenn man die Teilreaktion mit der kleinsten Geschwindigkeitskonstante durch Einführung aktivierender Gruppen beschleunigt.

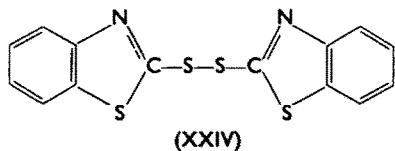
(2) Die Wirkung mehrerer aktivierender Gruppen multipliziert sich. So ist es möglich, die günstigste Kombination von aktivierenden Gruppen dadurch zu finden, dass man nacheinander die aktivierenden Gruppen einführt und jeweils die aktivsten Derivate aussucht.

(3) Die aktivierenden Gruppen dürfen von der aktiven Gruppe nicht durch längere gesättigte aliphatische Ketten getrennt sein, wohl aber durch aromatische Kerne oder Doppelbindungen.

Bei den Chelatkatalysatoren wird nun vielleicht das Prinzip der koordinativ ungesättigten Chelate für die Auffindung neuer Katalysatoren von Nutzen werden. Dagegen wissen wir noch nichts über den Einfluss von aktivierenden Gruppen und Doppelbindungen, von der Natur der komplexbildenden Gruppen und dem Redoxpotential der Chelate. Bei den Einschlusskatalysatoren reicht das experimentelle Material überhaupt noch nicht aus, um allgemeine Regeln aufzustellen, während man bei basischen Katalysatoren mit einer Abhängigkeit der Aktivität von der Basenstärke rechnen kann (Brönstedt).

### Technische Probleme

Eine grössere industrielle Bedeutung haben unter den organischen Katalysatoren bisher nur die organischen Vulkanisationsbeschleuniger erlangt. Wir konnten auf thermoanalytischem Wege nachweisen, dass das Di-benzothiazol-disulfid (XXIV)



mit elementarem Schwefel Zwischenstoffe eingeht,<sup>63,64</sup> die vielleicht den Charakter von organischen Polysulfiden besitzen. Der technische Vorteil der organischen Vulkanisationsbeschleuniger beruht u.a. darauf, dass sie billig sind und daher nicht wiedergewonnen zu werden brauchen, was beim Prozess der Vulkanisation ja sowieso unmöglich wäre. Bei zukünftigen technischen Anwendungen von organischen Katalysatoren wird man aber darauf bedacht sein müssen, sie in eine heterogene Form zu bringen, sodass man sie leicht von der Reaktionslösung abfiltrieren kann. Ein gangbarer Weg dazu besteht in der Verknüpfung mit Austauscherharzen, die durch ihre Quellbarkeit dem Lösungsmittel und den Substraten einen Zugang gestatten.

<sup>63</sup> W. Langenbeck und H. C. Rhiem, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **68**, 2304 (1935).

<sup>64</sup> W. Langenbeck, *Kautschuk* **12**, 156 (1936).

Dieser Weg ist bei den organischen Katalysatoren der Formaldehydkondensation schon mit Erfolg beschritten worden.<sup>34</sup> Da sich die Kondensationsprodukte zu mehrwertigen Alkoholen vom Glykol und Glycerin bis zu den sechswertigen Alkoholen hydrieren lassen, könnte dem Verfahren eine technische Bedeutung zukommen.

#### *Beziehungen zu den Fermenten*

Die bisher isolierten und aufgeklärten Cofermente (Cocarboxylase, Lactoflavinphosphat, Pyridoxalphosphat,<sup>35</sup> DPN und Coferment A) haben sich sämtlich als Hauptvalenzkatalysatoren erwiesen. Bei der Cocarboxylase wurde die von uns vorausgesagte primäre Aminogruppe durch die spätere Konstitutionsaufklärung bestätigt. Auch die gleichzeitige Acyloinbildung bei der Wirkung der  $\alpha$ -Ketosäuren-decarboxylase kam schon unseren Modellen zu.

Die Wirkung der Glyoxalase mit Ihrem Coferment Glutathion konnte von V. Franzen und von Th. Wieland<sup>36</sup> schon mit einfachen Mercaptanen modellmäßig nachgeahmt werden. Dabei bilden sich Zwischenstoffe nach Art von Halbacetalen, sodass kein Zweifel bestehen kann, dass auch die Coglyoxalase ein Hauptvalenzkatalysator ist.

Da man in Apofermenten häufig charakteristische Metallionen gefunden hat, wird man viele Apofermente als Chelatkatalysatoren betrachten müssen. Eine grosse Zahl von Fermentreaktionen stellen sich somit als kombinierte Chelat-Hauptvalenzkatalysen dar. Nach unserer Anschauung werden in solchen Fällen die Substrate an die Cofermente zu Zwischenstoffen gebunden, während die Cofermente ihrerseits von den Apofermenten gebunden und aktiviert werden. Alle Cofermente besitzen Atomgruppen, welche sie zur Komplexbildung geeignet machen. Die bekannte Erscheinung, dass Fermentreaktionen häufig durch einen Überschuss des Substrates gehemmt werden (z.B. bei der Carboxylase), würde sich danach so erklären, dass das Coferment durch das Substrat vom Apoferment abgedrängt wird.

Die moderne Biochemie hat uns gelehrt, über welche Zwischenprodukte die Reaktionen der lebenden Zelle ablaufen. Die Chemie der organischen Katalysatoren schliesst sich an diese Ergebnisse unmittelbar an. Sie will u.a. zeigen, welchen Mechanismus die Einzelreaktionen unter Mitwirkung der Fermente besitzen. Die analytische Untersuchung der Fermente allein kann das nicht leisten, weil der Mechanismus durch die Kompliziertheit der Fermentstruktur verdeckt wird. Es ist eine allgemeine Erscheinung, dass Gesetzmässigkeiten am besten an einfachen Modellen erkannt werden können.

<sup>34</sup> D. E. Metzler, M. Ikawa und E. E. Snell, *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 648 (1954).

<sup>35</sup> V. Franzen, *Chem. Ber.* **88**, 1361 (1951); *Angew. Chem.* **68**, 381 (1956); Th. Wieland und F. Jaenicke, *Chem. Ber.* **88**, 641, 1967 (1955).