

### 131. G. Bredig und K. Fajans: Zur Stereochemie der Katalyse.

[Aus dem Chemischen Universitätslaboratorium Heidelberg.]

(Eingegangen am 24. Februar 1908.)

#### Allgemeines und Theoretisches.

Als eine der wichtigsten und interessantesten Eigentümlichkeiten der geformten Fermente und der Enzyme ist uns besonders durch die Arbeiten von L. Pasteur und E. Fischer diejenige bekannt, daß sie auf strukturchemisch identische, aber stereochemisch verschiedene Substrate, speziell auf die Antipoden, ganz spezifisch verschieden einwirken<sup>1)</sup>. So wirkt nach Pasteur *Penicillium glaucum* nur zersetzend auf die Rechtsweinsäure und läßt die Linksweinsäure unverändert, und von Hefe werden nach E. Fischer nur die *d*-Formen der Glucose, Mannose, Galaktose und Fructose vergoren, nicht aber die *l*-Formen. Auch die ungeformten Fermente, die Enzyme, zeigen nach den bekannten Arbeiten von E. Fischer und seiner Schule einen ausgesprochenen Unterschied ihrer zersetzenden Wirkung, je nachdem derselben die eine oder die andere stereochemisch-isomere Form eines asymmetrischen Substrates dargeboten wird. So wird nach E. Fischer durch Emulsin nur die  $\beta$ -Form des Methylglucosids hydrolysiert, nicht aber die  $\alpha$ -Form. Ganz ähnliche Beziehungen herrschen nach E. Fischer, Abderhalden und Bergell auch bei der Spaltung der künstlichen Polypeptide durch die Enzyme des Pancreassaftes.

Während in den bisherigen Fällen praktisch nur der eine Antipode des Substrats angegriffen zu werden scheint, der andere Antipode des Substrats anscheinend gar nicht, findet man z. B. zwischen dem Verhalten antipodischer, asymmetrischer Säureester gegen Lipaseenzym nach H. D. Dakin<sup>2)</sup> insofern einen nur graduellen Unterschied, als schließlich am Ende der Enzymeinwirkung beide Esterantipoden optisch aktiver Säureester von der Lipase verseift sind, aber mit (um 50—130 %) verschiedenen Geschwindigkeiten. Zwar sind, wie gesagt, am Schlusse des Versuchs beide Antipoden total verseift und daher die aus inaktivem Estermaterial entstehenden Säuregemische auch wieder inaktiv, aber bei rechtzeitiger Unterbrechung der Fermentwirkung während des Versuchs und vor totaler Verseifung werden optisch aktive Gemische der Säureanti-

<sup>1)</sup> E. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chem. [1906], S. 503 u. f. Dasselbst zahlreiche Literaturangaben.

<sup>2)</sup> H. D. Dakin, Journ. of Physiology **30**, 253 [1904]; **32**, 199 [1905].

poden mit erheblichem Überschuß des einen Antipoden erhalten, welcher herrührt von der verschiedenen Geschwindigkeit, mit welcher diese Antipoden, wie gesagt, von der Lipase bis zum Moment der Unterbrechung verseift worden waren.

Ebenso ergaben Versuche von A. Mac Kenzie und A. Harden<sup>1)</sup> mit Reinkulturen von *Penicillium glaucum* u. a., daß auch Organismen in vielen Fällen sowohl den einen wie den andern Antipoden des Substrats angreifen können, aber mit verschiedener Geschwindigkeit<sup>2)</sup>.

Wir halten es daher für möglich, daß auch die Fälle, wo scheinbar nur ein Substrat-Antipode vom Enzym angegriffen wird, der andere aber nicht, sich von den ebengenannten Lipasewirkungen nur graduell unterscheiden, indem, wie bei Lipase, der andere Antipode zwar auch mitangegriffen wird, aber mit relativ unendlich kleiner Geschwindigkeit im Verhältnis zum ersten Antipoden, so daß das Enzym anscheinend nur auf diesen einwirkt.

Faßt man nun, wie dies heute im Anschluß an Berzelius, Schoenbein, Ostwald, E. Buchner u. a. geschieht, die Enzymwirkungen als eine Gruppe der katalytischen Erscheinungen auf, so muß es befremden, daß solche feine stereochemische Unterschiede bisher bei der Wirkung gewöhnlicher, chemisch genau bekannter Katalysatoren noch nicht bekannt sind. Man hat sogar im Gegenteil, und bisher scheinbar mit Recht, versucht<sup>3)</sup>, diese feine stereochemische Spezifität der Enzymwirkung als einen wesentlichen Unterschied von der gewöhnlichen Katalyse hinzustellen.

Freilich hat bereits E. Fischer<sup>4)</sup> in seiner grundlegenden Abhandlung einen Versuch gemacht, ob Katalysator-Antipoden, wie *d*- und *l*-Camphersäure, den Rohrzucker als ein asymmetrisches Substrat verschieden rasch invertieren. Eine Verschiedenheit war aber experimentell nicht wahrnehmbar, und E. Fischer hat bereits klar ausgesprochen, daß dieses negative Resultat wegen der gleichen Konzen-

<sup>1)</sup> *Proced. Chem. Soc.* **19**, 48 [1903].

<sup>2)</sup> Hier bleibt allerdings noch die Annahme übrig, daß die Enzymlösung oder die Organismen 2 Enzyme gleichzeitig enthielten, von denen das eine die *d*-Form, das andere die *l*-Form angriff.

<sup>3)</sup> C. Oppenheimer, *Die Fermente und ihre Wirkungen* (2. Aufl., 1903, S. 59 u. f.). — E. Abderhalden, *l. c.*, S. 502.

<sup>4)</sup> *Zeitschr. für physiol. Chem.* **26**, 83 [1898]. Siehe auch dasselbe negative Ergebnis von R. J. Caldwell, *Proc. Royal Soc.* **74**, 184 [1904]. Auch P. Walden hat mit ähnlichen Gesichtspunkte mit inaktiver Chlorbersteinsäure einen Versuch mit negativem Resultat gemacht. Diese Berichte **32**, 1846 [1899].

tration des eigentlich wirksamen, nicht stereochemisch verschiedenen Katalysator-Bestandteiles, des Wasserstoffions, in beiden Antipodenlösungen das wahrscheinlichere war. Immerhin hätten die stereochemisch verschiedenen Anionen doch eine Verschiedenheit des Mediums im obigen stereochemisch-spezifischen Sinne bewirken können, so daß nach den allgemeinen (auch für den Organismus giltigen) asymmetrischen Bedingungen, wie sie von van't Hoff<sup>1)</sup> und E. Fischer (l. c.) betont worden sind, die Antipoden sich hätten verschieden benehmen können.

Wir haben nun aber bereits in der vorhergehenden Abhandlung von Bredig und Balcom<sup>2)</sup> gesehen, daß die Antipoden indifferenten, wenn auch optisch aktiver Lösungsmittel (wie Limonen) in der Tat nicht immer einen erheblichen Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit darin nur gelöster asymmetrischer Substrate (*d*- oder *l*-Camphocarbonsäure) bewirken, was natürlich in guter Übereinstimmung mit E. Fischers und P. Waldens Befund steht.

Nun hat sich aber durch die Forschungen der letzten Jahre auch bei der Katalyse immer mehr die Ansicht durchgerungen, daß in den meisten Fällen zum Zustandekommen der Katalyse die alte Theorie der intermediären Zwischenverbindung von Katalysator und Substrat die den Tatsachen am häufigsten entsprechende ist<sup>3)</sup>. Ein besonderer spezifischer Einfluß auf die Wirkung eines Katalysators wird sich also um so mehr geltend machen, je mehr er für die Natur der intermediären Bindung zwischen Katalysator und Substrat von Bedeutung ist.

Da die Bindung zwischen einem indifferenten Lösungsmittel und einem gelösten Substrat, wie auch die vorangehende Abhandlung von Bredig und Balcom gezeigt hat, offenbar eine zu lockere ist, als daß die feinen stereochemischen Verschieden-

<sup>1)</sup> van't Hoff, Lagerung der Atome im Raume (2. Aufl. 1894) S. 29—30.

<sup>2)</sup> Diese Berichte **41**, 740, 747 [1908].

<sup>3)</sup> Vergl. G. Bredig, Anorgan. Fermente, Leipzig 1901, S. 94. — A. von Antropoff, Journ. für prakt. Chem., März 1908. — J. Brode, Zeitschr. für physikal. Chem. **37**, 257 [1901]; **49**, 208 [1904]. — E. Abel, Wiener Monatsh. **28**, 1137 [1907]. — J. Bredig und J. H. Walton jr., Zeitschr. für Elektrochem. **9**, 114 [1903]; Zeitschr. für physikal. Chem. **47**, 185 [1904]. — E. Stern, *ibid.* **50**, 513 [1905]. — G. Bredig und W. Fränkel, Zeitschr. für Elektrochem. **11**, 525 [1905]. — H. Goldschmidt, *ebenda* **8**, 866 [1902]. — E. Spitalsky, Zeitschr. für anorgan. Chem. **56**, 73 [1907]. — J. Stieglitz, Amer. Chem. Journ. **39**, 29 [1908]. — S. F. Acree und J. M. Johnson, *ebenda* **38**, 258 [1907]. — Literaturübersichten: G. Bredig, Biochem. Zeitschr. **6**, 283 [1907]. — S. F. Acree, Amer. Chem. Journ. **39**, 145 [1908].

heiten sich kinetisch genügend deutlich ausprägen können, so kam der eine von uns auf den Gedanken, zwischen dem optisch-aktiven Katalysator und dem asymmetrischen Substrat stärkere chemische Affinitäten ins Spiel treten zu lassen und hierbei dann nach stereochemischen Verschiedenheiten in der Katalyse zu suchen. Einen Fingerzeig hierzu gibt die Tatsache, daß gerade das basische Lösungsmittel Anilin die Kohlensäureabspaltung aus Camphocarbonsäure in der vorigen Abhandlung (Tab. 3) ganz besonders stark beschleunigte und zwar katalytisch, da man offenbar mit einer gegebenen Menge Anilin vielfache, zum Anilin durchaus nicht äquivalente Mengen von Säure in Campher und Kohlendioxyd spalten kann.

Hier ist also offenbar gerade die chemische Verwandtschaft, die »spezifische Bindung« zwischen dem basischen Katalysator und dem sauren Substrat von Bedeutung, wie das schon in vielfachen anderen Fällen bei der Katalyse angenommen und nachgewiesen wurde<sup>1)</sup> und schon seit langer Zeit auch zwischen Ferment und Substrat vermutet wird.

Wir haben daher bei dem Zerfall der optisch-aktiven Camphocarbonsäuren in Campher und Kohlensäure nach der Gleichung  $C_{10}H_{15}O.CO_2H = C_{10}H_{15}O + CO_2$  nicht mehr wie früher ein indifferentes, optisch-aktives Medium als Katalysator angewandt, sondern eine ausgeprägte Base wie das Nicotin, und zwar entweder allein als katalysierendes optisch-aktives Lösungsmittel im Überschuß oder auch in einem indifferenten, symmetrischen Lösungsmittel gelöst als asymmetrischen, mitgelösten Katalysator. Hierbei haben wir nun in der Tat einen deutlichen Unterschied zwischen den Zersetzungsgeschwindigkeiten der beiden Substrat-Antipoden, der *d*- und *l*-Camphocarbonsäure, unter der Einwirkung eines optisch-aktiven Katalysators, des Nicotins, erhalten, der lebhaft an die Enzymversuche wie z. B. von Dakin mit den Esterantipoden unter dem Einflusse von Lipase u. a. erinnert.

<sup>1)</sup> Literatur siehe bei Acree l. c. Vergl. besonders für die Fermente E. Fischer, Organische Synthese und Biologie, Faraday lecture (1908, Berlin bei Springer) S. 25. Diese Berichte **27**, 2985 [1894]. V. Henri, Lois generales de l'action des diastases, Paris 1903. C. Oppenheimer, die Fermente (2. Aufl.) (1903), S. 66. E. Abderhalden, l. c., S. 508. Allgemeines über Enzyme siehe Bredig und Spiro in Ashers *Ergebn. d. Physiologie* **1**, 134 [1907]; H. Euler, ebenda **6**, 187 [1907] und *Zeitschr. für physiol. Chem.* **52**, 147 [1907]; Arrhenius, *Immunochemie*, Leipzig 1907; Bredig, *Biochem. Ztschr.* **6**, 283 [1907].

## Versuchsordnung.

Ungefähr je 1 g *d*- oder *l*-Camphocarbonsäure wurde in der Kälte in Nicotin oder gleichzeitig mit 1 ccm Nicotin in einer bestimmten Menge eines indifferenten, symmetrischen Mediums (Nitrobenzol, Acetophenon) in einem kleinen Kölbchen gelöst und in den Thermostaten gebracht. Da hier eine alkalimetrische Titration wegen Gegenwart des Nicotins nicht gut zugänglich war, wurde die, wie sich bald herausstellte, genauere Methode der Wägung des jeweils nach gemessenen Zeiten aus der Camphocarbonsäure abgespaltenen Kohlendioxyds gewählt.

Um das Kohlendioxyd rasch und vollständig in die jeweils zu wägenden Natronkalkrohre überzuführen, wurde es aus dem mit Schliff und Quecksilberverschluß versehenen kleinen Reaktionskölbchen durch einen relativ ziemlich raschen Stickstoffstrom verdrängt, der vorher zwecks Reinigung von O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O zwei Waschflaschen mit alkalischer Hydrosulfidlösung<sup>1)</sup>, eine Flasche mit Natronlauge und eine Waschflasche mit konzentrierter Schwefelsäure passiert hatte. Beim Austritt aus dem Reaktionsgefäß passierte der Gasstrom einen kleinen Kühler, um die eventuellen Dämpfe von Campher, Nicotin und den anderen Lösungsmitteln möglichst zurückzuhalten, ferner zur Fixierung basischer Dämpfe eine kleine, gekühlte Waschflasche mit konzentrierter Schwefelsäure, ein kleines Röhrchen mit Chlorcalcium, einen Dreiwegehahn und schließlich 2 gewogene, durch eine Vorlage geschützte Natronkalkrohre. In den Zeitmomenten der Messung wurde der Gasstrom mit dem Dreiwegehahn in ein zweites, bereitgehaltenes, gewogenes Natronkalkröhrchen umgesteuert, das erste, abgeschaltete gewogen und so fort. Es konnten so oft 3 Versuche neben einander angestellt werden.

Durch besondere quantitative Versuche überzeugten wir uns, daß bekannte, dem Nicotin zugeführte CO<sub>2</sub>-Mengen auf diesem Wege wieder rasch daraus entfernt werden konnten, also von Nicotin kein CO<sub>2</sub> zurückgehalten wurde. Gewogene Mengen von reinem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wurden durch verdünnte Schwefelsäure zersetzt und das entwickelte CO<sub>2</sub> mittels eines Wasserstoffgasstromes durch eine Trockenflasche und durch das Fläschchen mit Nicotin geleitet und dann im obigen Apparat absorbiert:

CO<sub>2</sub> gef. 0.4563 g, ber. 0.4573 g, also Fehler — 0.2 %  
 » » 0.4237 », » 0.4291 », » » — 1.3 »

Auch überzeugten wir uns, daß bei unseren Verfahren in blinden Versuchen mit Nicotin, Campher und Lösungsmitteln allein der Gasstrom in mehreren Stunden keine störenden, wägbaren Dampfbestandteile in die gewogenen Natronkalkrohre überführte.

Wir konnten uns ferner davon überzeugen, daß die Kohlendioxydabspaltung aus der *d*- und *l*-Camphocarbonsäure eine glatte und quantitative war.

So gab: 1.0008 g *l*-Camphocarbonsäure 0.2240 g CO<sub>2</sub>, ber. 0.2245 g CO<sub>2</sub>,  
 1.0012 » *d*-Camphocarbonsäure 0.2240 » » , » 0.2246 » »

<sup>1)</sup> cfr. H. Franzen, Gasanalyt. Übungen 1907, S. 22. Diese Berichte 39, 2069 [1906].

Die Methode gibt also recht genaue Resultate, wie auch folgender Versuch, zunächst in einem inaktiven Medium, in Anilin (Tabelle 1), beweist. Hier und im Folgenden ist die zur Zeit  $t$  (in Minuten ausgedrückt) noch vorhandene unzersetzte Menge der Camphocarbonsäure ( $A-x$ ) in Milligrammen daraus abspaltbaren Kohlendioxyds ausgedrückt. In allen Versuchen erwies sich diese Kohlendioxydabspaltung als eine »monomolekulare« Reaktion mit dem Zeitgesetze erster Ordnung

$$k = \frac{1}{0.4343 t} \lg^{10} \frac{A}{A-x},$$

worin  $A$  die zur Zeit Null vorhandene und  $x$  die nach der Zeit  $t$  Minuten zersetzte Menge der Camphocarbonsäure bedeuten.  $A$  wurde aus der in toto am Ende des Versuches entwickelten Kohlensäuremenge bestimmt.

In optisch inaktivem Lösungsmittel.

Tabelle 1.

CO<sub>2</sub>-Abspaltung in Anilinlösung bei 80°.

t	aus <i>d</i> -Säure		aus <i>l</i> -Säure	
	A - x	k	A - x	k
0	157.9	—	158.2	—
31	129.0	0.00652	129.3	0.00651
70	98.8	0.00670	100.1	0.00654
101	78.9	0.00687	80.2	0.00673
132	64.1	0.00683	65.3	0.00670
167	50.9	0.00678	52.1	0.00666
276	23.9	0.00684	25.1	0.00667
	Mittel: <b>0.00676</b>		Mittel: <b>0.00663</b>	

Wir sehen also, daß hier die Geschwindigkeitskonstanten  $k$  der Kohlensäureabspaltung aus den beiden Antipoden *l*- und *d*-Camphocarbonsäure in einem optisch inaktiven Lösungsmittel mit symmetrisch gebautem Molekül innerhalb der Versuchsfehler gleich sind.

In optisch-aktivem Lösungsmittel

Nunmehr ersetzen wir das optisch-inaktive Anilin durch das optisch-aktive Nicotin, zunächst ohne Zusatz eines anderen Lösungsmittels. Es wurde stets nahezu 1 g Camphocarbonsäure in die in den Tabellen in Kubikzentimetern angegebene Menge Nicotin gebracht, in welcher sie sich beim Erwärmen rasch löste. Mit der Zeitmessung begann man ungefähr  $\frac{1}{2}$  Stunde nach Einführung in den Thermostaten.

Tabelle 2.

CO<sub>2</sub>-Abspaltung in Nicotinlösung bei 70°  
aus je 1 g Camphocarbonsäure.

aus <i>d</i> -Säure			aus <i>l</i> -Säure		
t	A-x	k	t	A-x	k
in 3 cem Nicotin			in 5 cem Nicotin		
0	201.7	—	0	213.9	—
55	154.6	0.00484	22	194.8	0.00425
84	133.6	0.00490	96	140.0	0.00441
164	188.7	0.00501	136	117.9	0.00438
205	72.5	0.00499	185	95.1	0.00438
265	54.0	0.00497	262	68.0	0.00437
320	42.1	0.00490	327	51.0	0.00438
383	31.0	0.00489			
	Mittel	<b>0.00493</b>		Mittel	<b>0.00436</b>
in 5 cem Nicotin			in 5 cem Nicotin		
0	210.4	—	0	193.7	—
30	181.4	0.00494	22	175.3	0.00454
55	160.8	0.00489	96	126.2	0.00446
84	137.9	0.00503	136	106.2	0.00442
164	91.5	0.00508	185	85.6	0.00441
205	77.2	0.00489	262	61.2	0.00440
265	58.1	0.00486	327	46.0	0.00440
320	44.2	0.00488			
383	33.1	0.00483			
	Mittel	<b>0.00493</b>		Mittel	<b>0.00444</b>
in 10 cem Nicotin			in 10 cem Nicotin		
0	207.7	—	0	204.6	—
32	177.4	0.00493	32	178.3	0.00430
72	146.8	0.00482	112	127.0	0.00426
112	121.5	0.00479	153	107.6	0.00420
153	101.5	0.00468	264	66.9	0.00423
264	58.9	0.00477	346	48.2	0.00418
346	39.7	0.00478	452	31.9	0.00411
452	24.3	0.00475			
	Mittel	<b>0.00479</b>		Mittel	<b>0.00421</b>

Fassen wir den Inhalt der Tabelle 2 zusammen, so ergibt sich folgendes Resultat:

Tabelle 3.

Geschwindigkeit der Kohlensäureabspaltung in Nicotin bei 70°.

für <i>d</i> -Säure		$k_d$	für <i>l</i> -Säure		$k_l$
gelöst in 3 ccm Nicotin . .		0.00493	gelöst in 5 ccm Nicotin . .		0.00436
» » 5 » » . .		0.00493	» » 5 » » . .		0.00444
» » 10 » » . .		0.00479	» » 10 » » . .		0.00421
Mittelwert: 0.00488			Mittelwert: 0.00434		
Mittlerer Fehler 1%			Mittlerer Fehler: 2%		

Die *d*-Säure zersetzt sich also im Nicotin als Lösungsmittel um ca. 13% schneller als die *l*-Säure. Diese Differenz der Mittelwerte für  $k_l$  und  $k_d$  in Tabelle 3 ist, wie man sieht, erheblich größer als der mittlere Fehler der Resultate für  $k_l$  und  $k_d$ .

Optisch-aktiver Katalysator im optisch-inaktiven, symmetrischen Lösungsmittel.

Wir haben nun auch das Nicotin in kleineren Mengen als vorher, also nur als Katalysator im engeren Sinne angewandt und dafür als Lösungsmittel optisch-inaktive und indifferente Flüssigkeiten wie Nitrobenzol und Acetophenon. Es wurden in diesen Lösungsmitteln auch »Nullversuche« ohne Zusatz von Nicotin gemacht<sup>1)</sup>.

Tabelle 4.

CO<sub>2</sub>-Abspaltung aus je 1 g Camphocarbonsäure in 20 ccm Nitrobenzol und 1.02 ccm Nicotin bei 70.0°.

t	<i>d</i> -Säure		<i>l</i> -Säure	
	A - x	k	A - x	k
0	179.3	—	180.4	—
40	158.6	0.00307	162.4	0.00263
92	137.5	0.00289	139.8	0.00277
255	83.0	0.00302	88.0	0.00282
330	65.0	0.00307	70.4	0.00285
388	54.5	0.00307	58.8	0.00289
	Mittel	<b>0.00302</b>		<b>0.00279</b>

Hier haben wir in Gegenwart von Nicotin als Katalysator wieder einen Unterschied in der Richtung, daß davon die *d*-Säure

<sup>1)</sup> Auch Versuche mit Xylol als Lösungsmittel mit und ohne Nicotinzusatz wurden mit demselben Resultat wie die obigen bei 70° angestellt, doch sehen wir von ihrer Wiedergabe wegen des die Genauigkeit störenden, hohen Dampfdrucks des Xylols ab.



im Mittel um 8 % rascher angegriffen wird als ihr *l*-Antipode. Daß durch die Gegenwart des Nicotins die CO<sub>2</sub>-Entwicklung in der Tat sehr stark katalysiert wird, geht daraus hervor, daß im Nullversuch ohne Nicotinzusatz die Reaktion im Nitrobenzol bei derselben Temperatur rund 9-mal langsamer erfolgte mit einer daher nicht ebenso genau bestimmten Konstanten  $k_d = 0.00033$ .

Tabelle 5.

CO<sub>2</sub>-Abspaltung aus je 1 g Säure in 10 ccm Acetophenon und 1 ccm Nicotin bei 70.0°.

t	aus <i>d</i> -Säure		aus <i>l</i> -Säure	
	A-x	k	A-x	k
0	210.1	—	198.9	—
37	189.7	0.00276	182.9	0.00227
70	174.5	0.00265	169.9	0.00225
111	155.7	0.00270	155.1	0.00224
155	136.6	0.00278	139.8	0.00227
268	99.8	0.00278	105.1	0.00238
338	80.9	0.00282	87.5	0.00243
417	63.1	0.00287	71.2	0.00246
	Mittel	0.00277		0.00233
	Mittlerer Fehler	1.1 %		1.7 %

Hier ist der Unterschied in der Zersetzungsgeschwindigkeit der *d*- und *l*-Säure unter dem katalytischen Einfluß des Nicotins ca. 17 %, also im Acetophenon als Lösungsmittel erheblich größer und deutlicher, als in Nitrobenzol. (Wir haben diese beiden indifferenten Lösungsmittel mit Rücksicht auf später zu behandelnde Ionen- und Salzbildungsfragen wegen ihrer stark verschiedenen Dielektrizitätskonstanten (36 : 15.5) gewählt.)

Tabelle 6.

CO<sub>2</sub>-Abspaltung aus je 1 g Säure in 10 ccm Acetophenon (ohne Nicotin) bei 80.0°.

t	aus <i>d</i> -Säure		aus <i>l</i> -Säure	
	A-x	k	A-x	k
0	209.0	—	204.0	—
50	196.6	0.00122	192.2	0.00119
141	174.3	0.00129	171.2	0.00124
258	149.5	0.00130	148.2	0.00124
475	113.9	0.00128	113.8	0.00123
1423	33.1	0.00130	33.8	0.00126
	Mittel	0.00128		0.00123
	Mittlerer Fehler	1.2 %		1 %

Der Nullversuch im Acetophenon ohne Zusatz des optisch aktiven Katalysators Nicotin mußte wegen zu großer Langsamkeit der Reaktion bei einer um 10° höheren Temperatur (Tabelle 6) ausgeführt werden.

Wie man sieht, ist die große und deutliche Differenz von 17% in der Zersetzungsgeschwindigkeit der Antipoden, wie sie in Tabelle 5 vorhanden war, hier in Tabelle 6 nach Fortlassung des asymmetrisch wirkenden Katalysators Nicotins bis auf einen relativ geringen Betrag von 4% verschwunden, der bei der viel größeren Versuchsdauer und der höheren Temperatur am wahrscheinlichsten auf Versuchsfehler zurückzuführen ist.

#### Ergebnis:

Wir glauben hiermit zum ersten Male den unseres Wissens bisher fehlenden <sup>1)</sup> experimentellen Beweis geliefert zu haben, daß auch die **stereochemischen** Verhältnisse bei der **Katalyse** optisch aktiver bzw. asymmetrischer Substrate (Camphocarbonsäure) durch optisch aktive bzw. asymmetrische Katalysatoren (Nicotin) durchaus den stereochemischen Verhältnissen bei der **Enzymwirkung** ähneln, wenigstens insofern, als wir deutliche (wenn auch noch geringe) Unterschiede in den Spaltungsgeschwindigkeiten der Antipoden in Gegenwart des asymmetrischen Katalysators feststellen konnten, während solche beim Fehlen desselben die Versuchsfehler nicht sicher übertrafen. Unser Resultat über die »stereochemische Katalyse« tritt damit unseres Erachtens in völlige Parallele zu den von Dakin bei der Enzymspaltung der Mandelsäureester gemachten, schönen, stereochemischen Beobachtungen und dürfte mit ihnen wohl auch die besprochene, gemeinsame Grundlage haben, nämlich die kinetischen Gesetze der Katalyse und ihre Erklärung durch intermediäre, vorübergehende »spezifische Bindung« zwischen Katalysator und Substrat.

Vielleicht erinnert unsere Versuchsanordnung an die schönen Untersuchungen von W. Marckwald und A. L. Mc. Kenzie<sup>2)</sup>, W. Marckwald und D. M. Paul<sup>3)</sup> über die optische Aktivierung inaktiver Stoffe, sowie an die Arbeiten von E. Fischer,

---

<sup>1)</sup> Eine kurze Andeutung H. Eulers ohne experimentelle Belege, die in diesem Sinne vielleicht zu verstehen ist, sei hier kurz erwähnt. Ztschr. für physiol. Chem. **52**, 146 [1907].

<sup>2)</sup> Diese Berichte **34**, 469 [1901]; siehe auch E. Mohr, Journ. f. prakt. Chemie [2] **71**, 305.

<sup>3)</sup> Diese Berichte **38**, 810 [1905], **39**, 3654 [1906] usw.

W. Marckwald, Mc. Kenzie<sup>1)</sup> und anderen über asymmetrische Synthese. Doch lehrt die genauere Betrachtung, deren Wiedergabe wir uns ebenso wie die Besprechung der großen, hierher gehörigen Fermentliteratur für unsere späteren ausführlicheren Untersuchungen vorbehalten möchten, daß in diesen bisherigen Fällen keine direkten katalytischen Vorgänge im eigentlichen Sinne vorliegen wie bei uns, sondern höchstens Fälle, die durch die allgemeinen Grundlagen des Massengesetzes und der Stereochemie mit dem unsrigen verwandt sind und nur zuweilen unter ganz besonderen Bedingungen als Grenzfälle oder Spezialfälle betrachtet werden können.

Da die chemische Kinetik der Enzymwirkungen im Entstehen begriffen ist, so wird es nun auch nicht uninteressant sein, auf Grund der von uns dargelegten Prinzipien allgemeiner die chemische Kinetik der katalytischen Zerlegung inaktiver Gemische in ihre asymmetrischen und optisch-aktiven Komponenten experimentell und theoretisch in Angriff zu nehmen. Geradeso wie z. B. Dakin gezeigt hat, daß bei der Hydrolyse der Mandelsäureester durch Enzyme vorübergehend optische Aktivität auftritt, die aus schon genannten Gründen während der Reaktion durch ein Maximum geht und dann verschwindet, läßt sich auch aus unseren Versuchen folgern, daß aus optisch-inaktiver bzw. racemischer Camphocarbonsäure unter dem katalytischen Einflusse eines asymmetrischen Katalysators wie Nicotin vorübergehend ebenfalls ein Überschuß des einen Antipoden und damit ein Maximum optischer Aktivität erzielt werden muß, die man ebenfalls festhalten kann, wenn man in unserem Verfahren die Katalyse, ebenso wie die Enzymspaltung bei Dakin, ebenfalls im richtigen Zeitmomente unterbricht. Wir sind im Begriff, diese Schlußfolgerung, speziell auch im Falle der inaktiven Camphocarbonsäuregemische, zu prüfen.

Da uns aber hier (siehe Formel S. 757) das Zeitgesetz bereits bekannt ist, so läßt sich dieser günstigste Zeitmomente ( $t_{\max}$ ) und die dabei erzielbare Ausbeute etc. aus unserer monomolekularen Formel durch Differentieren leicht berechnen. In dieser ersten Mitteilung sei nur vorläufig erwähnt, daß man erhält

$$t_{\max} = \frac{\ln k_d - \ln k_1}{k_d - k_1}$$

Die maximale optische Asymmetrie des in diesem Momente katalytisch erzielten Produktes wird sein:

$$\frac{x_d - x_1}{x_d + x_1} = \frac{(e^{-k_1 \cdot t_{\max}} - e^{-k_d \cdot t_{\max}})}{(2 - e^{-k_1 \cdot t_{\max}} - e^{-k_d \cdot t_{\max}})}$$

<sup>1)</sup> cfr. E. Fischer, Faraday lecture I. c. Seite 8. W. Marckwald, Diese Berichte 37, 349, 1368 [1904]. A. Mc. Kenzie, Journ. Chem. Soc. Bde. 85—91 [1904—1907] usw.

worin  $x_d$  und  $x_l$  die zur Zeit  $t_{\max}$  erhaltenen Mengen der *d*- und *l*-Antipoden der Umwandlungsprodukte (in unserem Beispiele des *d*- und *l*-Camphers) aus inaktivem Ausgangsmaterial (gleichen Mengen *d*- und *l*-Camphocarbonsäure) sind.

Wir sind damit beschäftigt, solche Folgerungen und andere experimentell und theoretisch weiter zu entwickeln und zu prüfen, sowie auch zu versuchen, ob andere optisch aktive und event. auch zu einander antipodische Basen<sup>1)</sup>, Säuren usw. und die Anwendung anderer Bedingungen, verschiedener Katalysatormengen, anderer Lösungsmittel usw. Gesetzmäßigkeiten erkennen und die Unterschiede noch mehr vergrößern lassen, um schließlich den in der Enzymchemie nach E. Fischers Befunden anscheinend besonders häufigen Fällen nahezu kommen, wo  $\frac{k_d}{k_l}$  oder der reciproke Wert unendlich groß ist, wo dann also nur der eine Antipode vom Katalysator praktisch angegriffen wird. Vermutlich wird die chemische Kinetik asymmetrisch-inaktiver Systeme mit asymmetrischem Katalysator auch die Frage zuweilen entscheiden lassen, ob im flüssigen Zustand echte Racemate oder nur Antipodengemische vorliegen. Auch die neuerdings wieder lebhaft ventilerte Frage, ob und wie weit bei der Katalyse Zwischenverbindung und speziell Salzbildung bzw. Ionenbildung wesentlich ist, wird durch solche Studien mit verschiedenen Lösungsmitteln, namentlich im Hinblick auf die Arbeiten Waldens und unter Vergleich mit den optischen und elektrischen Erscheinungen hier besonders lehrreich zu behandeln sein.

Einstweilen aber dürfen wir die Fachgenossen wohl bitten, uns die schon vor Jahren begonnene (vergl. die Dissertation von W. Balcom, Heidelberg 1905) Bearbeitung dieses Gebietes, also der Wirkung asymmetrischer Katalysatoren auf asymmetrische Substrate (abgesehen natürlich von wirklichen Enzymen), eine Zeitlang möglichst ungestört zu überlassen. Für Mitteilungen weiterer experimentell leicht zugänglicher Fälle<sup>2)</sup> werden wir dankbar sein.

Heidelberg, Februar 1908.

<sup>1)</sup> Durch die schöne Arbeit von A. Pictet u. A. Rotschy (diese Berichte **37**, 1225 [1904]) sind z. B. beide Antipoden vom Nicotin bekannt. Auch Coniin soll untersucht werden.

<sup>2)</sup> Hierher würde vielleicht auch die Kondensation optisch aktiver Acetessigester etc. unter dem Einflusse optisch aktiver Basen gehören. Vergl. E. Knoevenagel, diese Berichte **37**, 4461 [1904].