

der Temperatur, entweder in roten Krystallen, die 1 Mol. Krystall-Alkohol enthalten, oder in wasser-freien gelben Krystallen ab. Die roten Krystalle verlieren beim Erwärmen den Krystall-Alkohol und werden gelb. Das Pikrat schmilzt bei 137° unt. Zers.; es ist in Wasser und kaltem Alkohol schwer, in heißem Alkohol leicht löslich.

0.3111 g rotes Pikrat: Verlust bei 100° 0.0279 g. — 0.1115 g Sbst.: 14.5 ccm N (21°, 747 mm).

C₁₃H₁₀O₂N₂, C₆H₂(NO₂)₃.OH, C₂H₅.OH. Ber. C₂H₆O 9.14, N 13.97. Gef. C₂H₆O 8.97, N 14.21.

467. Fritz Haber und Richard Willstätter: Unpaarigkeit und Radikalketten im Reaktionsmechanismus organischer und enzymatischer Vorgänge.

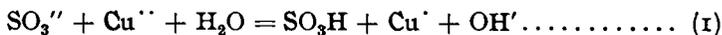
[Kaiser-Wilhelm-Institut für physikal. Chemie u. Elektrochemie in Berlin-Dahlem und Bayer. Akademie d. Wissenschaften in München.]

(Eingegangen am 12. November 1931.)

Im folgenden geben wir ein Bild vom Ablauf zahlreicher Oxydations- und Reduktionsvorgänge, vorzugsweise solcher, die in wäßrigen Lösungen verlaufen und bisher grundsätzlich anders aufgefaßt worden sind. Zugunsten dieses Bildes machen wir in erster Linie die große Zahl von Zusammenhängen geltend, die dadurch in die Erscheinung treten. Im einzelnen bewiesen wird dieses Bild nicht, und die Einzelbeweise, die ausstehen, verlangen teils organisch-chemische, teils physikalisch-chemische Arbeit, deren Umfang die Beteiligung eines größeren Kreises von Fachgenossen erforderlich macht.

Unser Ausgangsbeispiel ist der Fall der Autoxydation der Alkalisulfite, den J. Franck und F. Haber¹⁾ behandelt haben, und der Gegenstand vieler, erst vorläufig beschriebener Versuche im Kaiser-Wilhelm-Institut für physikalische Chemie und Elektrochemie gewesen ist.

In diesem Falle gibt es, wie bei den organischen und enzymatischen Reaktionen, eine Ausgangsreaktion, in welcher das Substrat, im erörterten anorganischen Beispiel das Sulfit-Ion SO₃'', durch ein monovalent wirkendes Oxydationsmittel einwertig oxydiert und dadurch in ein Radikal ←SO₃H verwandelt wird, das die Zwischenstufe zwischen schwefliger Säure und Schwefelsäure darstellt. Dieses einwertige Radikal ist befähigt, vermöge seiner Valenzlücke am Schwefel sich zu Dithionsäure H₂S₂O₆ zu dimerisieren. Es vermag sich auch mit Wasser zu disproportionieren, indem es schweflige und Schwefelsäure liefert. Wir formulieren die Ausgangsreaktion für den Fall, daß das monovalent wirkende Oxydationsmittel ein Cupri-Ion ist:



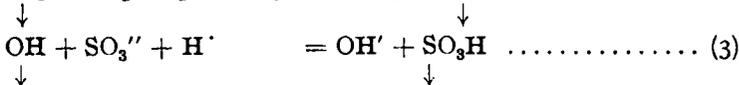
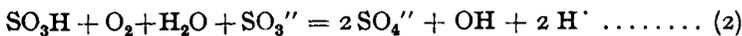
↓

Daß das Cu'' als Ausgangsmaterial monovalent wirksam ist, indem es zur Cuprostufe reduziert wird, ist ein unmittelbares Ergebnis des Versuches und hat die Auffassung der Monothionsäure als Zwischenverbindung schon bei der ersten gründlichen Untersuchung aufgedrängt, die von H. Baubigny²⁾ herrührt. Der Rückschluß von der Dithionsäure als Reaktionsprodukt auf das Zwischenglied Monothionsäure findet ein Analogon in der

1) Naturwiss. 19, 450 [1931]; Sitz.-Ber. Preuß. Akad. d. Wiss. 1931, 250.

2) Baubigny, Ann. Chim. Phys. [8] 20, 12 [1910], [9], 1, 201 [1914].

organischen Chemie bei der Pinakon-Bildung, z. B. aus Aceton durch naszierenden Wasserstoff, die seit langem durch die Zwischenbildung des Radikals $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}\cdot$ und dessen Dimerisierung verstanden wird. In unserem anorganischen Ausgangsfalle, wie in diesem organischen Beispiel hat man früher nicht daran gedacht, den Möglichkeiten nachzugehen, die sich ergeben, wenn zwei solche Radikale nicht sogleich miteinander zur paarigen dimeren Verbindung zusammentreten, sondern wenn sie durch die Ausgangsreaktion in so kleiner Konzentration auftreten, daß sie in der Lösung millionenmal häufiger Gelegenheit haben, anderen, und zwar paarigen Stoffen zu begegnen, mit denen sie sich umsetzen können, und mit denen sie wegen der kleinen Aktivierungswärme der Radikalreaktionen leicht in Reaktion treten. Diese Möglichkeit behandeln J. Franck und F. Haber in ihrem Falle mit dem Ergebnis, daß das Schicksal des in der Ausgangsreaktion erzeugten Radikals Monothionsäure in sauerstoff-haltiger Lösung durch die beiden Hauptgleichungen (2) und (3) beschrieben wird, von denen die erste (Gleichung 2) sagt, daß aus dem Radikal I die ungeladene Hydroxylgruppe als Radikal II hervorgeht, und daß in der zweiten Hauptgleichung (Gleichung 3) das Radikal II das Radikal I wieder erzeugt. Die Unpaarigkeit setzt sich fort, und der alternierende Ablauf der beiden Hauptgleichungen ergibt:



Einen solchen Kettenverlauf mit Hilfe der Atome H und Cl hat zuerst W. Nernst³⁾ mit seiner Deutung der Chlor-Knallgas-Kette in die physikalische Chemie eingeführt. Den kettenmäßigen Ablauf eines Vorganges im gelösten System hat dann H. L. J. Baeckstroem⁴⁾ bei der Sulfit-Oxydation in erster Linie daraus gefolgert, daß ein absorbiertes Lichtquant zehntausende von Molekülen Sauerstoff zum Verbrauch bringt. Die Natur dieser Ketten und insbesondere die Frage, ob es sog. Energie-Ketten nach J. A. Christiansen⁵⁾ oder Radikal- (bzw. Atom-)Ketten sind, mit der Entscheidung zugunsten der letzteren Auffassung, ist das Ergebnis der angezogenen Franck-Haberschen Behandlung des Falles, welches hier verwertet wird. Das in der Ausgangsreaktion (1) erzeugte Cu' kehrt durch Autoxydation wieder in den Cupri-Zustand zurück und ruft neue Reaktionsketten hervor, während andererseits die seltenen Begegnungen der Radikale I und II mit ihresgleichen oder untereinander z. B. zu Dimerisierung oder Schwefelsäure-Bildung und in beiden Fällen zum Abbruch der Kette führen.

Die Fälle, die wir im folgenden behandeln, sind alle auf dasselbe Schema gebracht, demzufolge der Kontaktstoff (Enzym) monovalent reduziert wird (Übergang von [Ferri] in [Ferro]), während das Substrat monovalent oxydiert wird. Sein Dehydrogenisationsprodukt ist also ein Radikal mit einer Valenzlücke, die am Kohlenstoff wie am Sauerstoff auftreten kann,

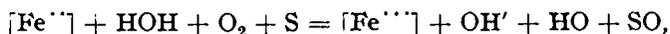
³⁾ Ztschr. Elektrochem. **24**, 335 [1918].

⁴⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **49**, 460 [1927]; Medd. Vetenskapsakad Nobel-Inst. **6**, No. 15, 1 u. 16, 1 [1927].

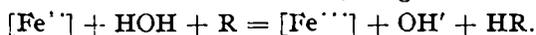
⁵⁾ Transact. Faraday Soc. **24**, 596 [1928]; vergl. J. A. Christiansen u. H. A. Kramers, Ztschr. physikal. Chem. **104**, 451 [1923].

und die leichter am Kohlenstoff als am Sauerstoff auftritt. Aus diesem Radikal I bildet sich nach unserer Vorstellung gemäß der ersten Hauptgleichung des jeweiligen Kettenvorganges neben den durch die beteiligten anderen Reaktionspartner bestimmten paarigen Endprodukten das Radikal II, das nach einer zweiten Hauptgleichung das Radikal I wieder entstehen läßt. Die Folge dieser beiden Hauptvorgänge, die sich fortlaufend wiederholen, ergibt die Reaktionskette, die erst abbricht, wenn zwei gleiche Radikale miteinander unter Dimerisierung oder Disproportionierung oder zwei ungleiche durch Bildung der Additionsverbindung verschwinden. Dasselbe Ergebnis kann durch Wechselwirkung mit einem sog. Inhibitor eintreten, auf die wir zurückkommen.

Die (ungestörten) Ketten sind lang (schätzungsweise 10^5 und mehr Glieder), wenn das einzelne Kettenglied schnell abläuft (kleine Aktivierungswärme). Ihr Abbruch erfolgt erst spät, weil die Konzentration, welche die Radikale im reagierenden System erreichen, sehr niedrig ist (10^{-8} — 10^{-9} -molar). Wenn nicht jede solche Begegnung der Radikale zum Erfolg führt (Aktivierungswärme), so wird das die Kettenlänge begünstigen. Das nach der angenommenen Ausgangsgleichung aus dem Enzym (Ferri-Verbindung $[\text{Fe}^{III}]$) entstandene Monodesoxy-enzym (Ferro-Verbindung $[\text{Fe}^{II}]$) wird durch Oxydation regeneriert. Eine solche Rückoxydation kann am einfachsten eine selbständige Autoxydationswirkung anwesenden elementaren Sauerstoffs sein, wobei im Einzelfalle zu erwägen ist, ob die Geschwindigkeit ausreicht. Daneben kommt Rückoxydation unter Beteiligung von Substrat in Betracht nach dem Schema:



nach welchem die bedeutende Energie des Überganges des Substrats S in seine Sauerstoffverbindung SO der Rückoxydation der reduzierten Stufe $[\text{Fe}^{II}]$ zu $[\text{Fe}^{III}]$ zugute kommt. In den Fällen, in denen der elementare Sauerstoff nicht zu Gebote steht, ist an die Rückoxydation durch ein anwesendes Oxydationsmittel (z. B. ein Peroxyd oder ein Chinon) und schließlich an solche Radikal-Reaktionen zu denken, die geschrieben werden können:



In diesem Falle wird freilich die Regeneration des Enzyms und damit die Entstehung der neuen Kette durch den Abbruch einer laufenden Kette erreicht.

Es wird deutlich sein, daß sich unsere Vorstellung an die Dehydrogenisationstheorie von H. Wieland⁶⁾ darin anschließt, daß auch wir in unserer Ausgangsreaktion bevorzugt eine Wasserstoff-Abspaltung erblicken. Nur beschränkt sich der Wasserstoff-Verlust nach unserer Erklärung auf 1 H-Atom, während das Substrat nach Wieland zwei H-Atome verliert. Daß wir die betrachteten Fermente als besonders wirksame Ferriformen ansehen, ist in den Arbeiten von O. Warburg⁷⁾, von K. Zeile und H. Hellstroem,⁸⁾ R. Kuhn, D. B. Hand und M. Florkin⁹⁾ begründet.

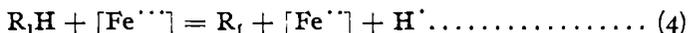
⁶⁾ B. 55, 3639 [1922]; Journ. chem. Soc. London 1931, 1055 (Pedler Lecture).

⁷⁾ B. 58, 1001 [1925] u. Biochem. Ztschr. 180, 354 [1927]. Über die katalytischen Wirkungen der lebendigen Substanz, Berlin (Springer) 1928.

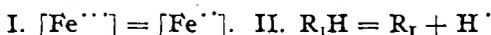
⁸⁾ Ztschr. physiol. Chem. 192, 171 [1930].

⁹⁾ Ztschr. physiol. Chem. 201, 255 [1931].

Bei der Betrachtung der Reaktion von der physikalisch-chemischen Seite kommt es offenbar zunächst darauf an, ob die freie Energie des Ausgangsvorganges:



positiv ist und ob seine plausible Geschwindigkeit ausreicht, um mit dieser Ausgangsreaktion den bekannten experimentellen Erfolg der betrachteten Reaktionen theoretisch zu verstehen. Der Vorgang verläuft nach aller Wahrscheinlichkeit hier wie im anorganischen Beispiel endotherm, so daß seine Hemmung durch den notwendigen Wärmeverbrauch auch dann ins Gewicht fällt, wenn eine Aktivierungswärme nicht besteht oder vernachlässigungsfähig ist. Wir wissen nun nichts über den Wärmewert des Überganges I, der



den einen Teilvorgang der Reaktion ausmacht, und was den Wärmewert des anderen Teilvorganges II anlangt, so sind wir auch hier in Verlegenheit, weil uns nur die mittlere Festigkeit der C—H-Bindung, die dabei gelöst werden muß, bekannt ist. Dieser Wert macht mit Vernachlässigung aller individuellen Abweichungen im Durchschnitt 90 kcal aus. Immerhin ist dieser große mittlere Wert der Bindungsfestigkeit, der den Radikalen in der Reihe der elektrolytischen Potentiale eine sauerstoffartige Stellung gibt, nach aller Wahrscheinlichkeit zureichend, um bei Einheits-Konzentrationen aller fünf in der Ausgangsgleichung (4) auftretenden Stoffe die Reaktion nicht von links nach rechts, sondern von rechts nach links verlaufen zu lassen. Der Verlauf im Gegensinne, den wir unterstellen, muß also durch die Konzentrations-Verhältnisse erzwungen sein, die in der Gleichung der freien Energie:

$$F = (E_{II} - E_I) - 0.058 \log (R) ([Fe^{''}]) (H^{\cdot}) / (RH) ([Fe^{''}])$$

den Wert F positiv machen, obwohl das erste Glied ($E_{II} - E_I$) der rechten Seite, wie eben gesagt, eine negative Größe bildet. Was nun die Geschwindigkeit anlangt, so kommt es auf den Wert an:

$$-d(R_1H)/dt = n w 3.6 \times 10^{13} ([Fe^{''}]) (R_1H),$$

wo die linke Seite die Anzahl der Mole Substrat darstellt, die sich pro Liter und Stunde umsetzt, wenn das Enzym und das Substrat die auf der rechten Seite eingeführten Konzentrationen stationär bewahren. Bei dem Enzym sorgt die alternierende Verwandlung in Desoxy-enzym und dessen Rückoxydation für eine stationäre Konzentration, deren Beurteilung im wesentlichen nur dadurch erschwert ist, daß wir keine Kenntnis davon haben, welcher Bruchteil der Enzym-Substanz stationär in der Enzymform und welcher in der Form des Desoxy-enzym vorliegt. In dieser Verlegenheit nehmen wir an, daß das Verhältnis der beiden Formen der 1 nahekommt und deshalb ohne wesentlichen Fehler näherungsweise die gesamte Menge von Enzym und Desoxy-enzym stationär in der Enzymform angenommen werden kann. Denn nach der Natur dieser Überschlagsrechnungen spielt der in diesem Falle vernachlässigte Faktor $1/2$ keine Rolle, und nur eine Abweichung vom Verhältnis 1 im Werte von ein oder mehreren Zehner-Potenzen würde beachtlich sein. Für die Konzentration des Substrats wollen wir den üblichen experimentellen Wert der Größenordnung 10^{-1} -molar einführen, wieder mit Vernachlässigung der Unterschiede innerhalb dieser Größenordnung, für die Konzentration des Enzyms aber 10^{-9} -molar setzen, wobei

darauf aufmerksam zu machen ist, daß jede höhere Konzentration für das Ergebnis und seine Deutung auf dem beschrittenen Wege zu einer Erleichterung wird. Was die linke Seite anlangt, so soll als Erfahrungswert für ihren Betrag der Wert 1 gelten. Die Messungen pflegt man nicht so auszuführen, daß man durch dauernde Zufügung des verbrauchten Substrats dessen Konzentration auf dem Anfangswerte festhält. Der Verbrauch an Substrat sinkt deswegen ständig gemäß der logarithmischen Formel, in die unsere Gleichung übergeht, wenn wir R_1H auf die andere Seite hinüberschreiben. Aber es verlohnt nicht, die einfache Umrechnung auszuführen, da es nur auf die Konstante n. w. 3.6×10^{13} ankommt. Hier ist 3.6×10^{13} die Anzahl der Stöße, die ein Enzym-Molekül während einer Stunde mit den Substrat-Molekülen ausführt, wenn dauernd ein Mol. Substrat im Liter vorhanden ist. Diese Stoßzahl, die sich auf die gewöhnliche Temperatur bezieht, ist einigermaßen unsicher, wird aber dadurch gestützt, daß besser bekannte und in ihrer Geschwindigkeit messend verfolgte Reaktionen in wäßriger Lösung sich im Durchschnitt mit diesem Werte am besten darstellen^{9a)}. Mit n ist die Gliederzahl der Ketten bezeichnet, die sich an das einzelne entstehende Radikal anschließen. Wir schätzen unter Beachtung zuvor erwähnter Überlegungen bei verschwindender Aktivierungswärme $n = 10^5$. Es bleibt die wichtige Größe w , welche die Erfolgs-Wahrscheinlichkeit darstellt. Ihr Betrag ist durch die Annahmen, die wir über stündlichen Umsatz, Konzentrationen und Kettenlänge eingeführt haben, zu $3 \cdot 10^{-9}$ bestimmt, und durch diesen Betrag ist wegen der zugrunde gelegten Voraussetzung über die Aktivierungswärme zugleich der Wert $E_{11} - E_1$ in der Gleichung der freien Energie zu rund 0.6 Volt gegeben. Denn zwischen beiden Größen besteht der Zusammenhang:

$$-\ln w = \frac{(E_{11} - E_1) \cdot 23065}{RT}$$

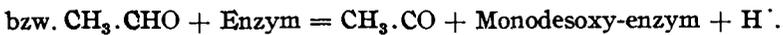
wenn die (thermochemisch nicht meßbare) Aktivierungswärme 0 ist. Das logarithmische Glied im Ausdrucke der freien Energie muß dann größer als rund 0.6 Volt sein, und diese Bedingung wird bei den Annahmen, die wir über das Verhältnis der stationären Konzentrationen von Enzym und Desoxy-enzym und über die stationäre Konzentration des Substrats gemacht haben, erfüllt, sobald das Produkt aus (R) und (H') kleiner ist als 10^{-11} . Das ist aber eine Bedingung, welche nach aller Wahrscheinlichkeit reichlich erfüllt ist, weil die günstigen Wasserstoff-Ionen-Konzentrationen für die enzymatischen Reaktionen, um die es sich hier handelt, zu 10^{-5} — 10^{-7} angegeben werden, und die Radikal-Konzentration nicht leicht 10^{-8} -molar überschreiten wird. Die mitgeteilten rechnerischen Überlegungen zeigen, in welcher Richtung exaktere Meßdaten notwendig sind, und wie sie verwendet werden können.

Biologische Sauerstoff-Übertragungen.

Wir gehen von dem anorganischen Beispiel der Sulfit-Oxydation zu den Parallelfällen der Oxydationen mit molekularem Sauerstoff und

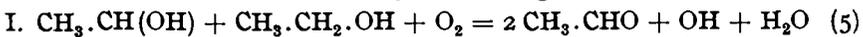
^{9a)} vergl. Landolt-Börnstein Physikal.-chem. Tab., II. Ergänzungsbd. S. 1623 ff. [1931].

schreiben die Ausgangsreaktion für die Beispiele des Äthylalkohols und des Acetaldehyds:



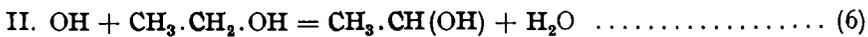
Wir behandeln nicht den Vorgang der Wiederherstellung des Enzyms aus dem Monodesoxy-enzym, über den wir eine allgemeine Erörterung vorangestellt haben. Was wir ausführen wollen, ist, daß das entstandene Radikal $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ dessen Valenzlücke, wie wir gemäß den Pinakon-Bildungen wissen, sich am Kohlenstoff befindet, und $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ weiter nach den Hauptgleichungen des anorganischen Musterbeispiels reagieren.

Aldehyd-Bildung:



↓
Erstes Radikal

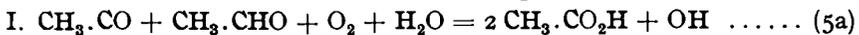
↓
Zweites Radikal



↓
Zweites Radikal

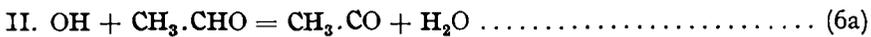
↓
Erstes Radikal

Säure-Bildung:



↓
Erstes Radikal

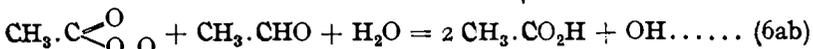
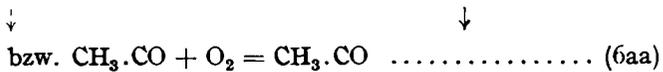
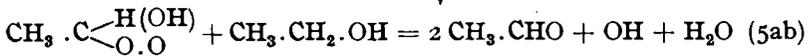
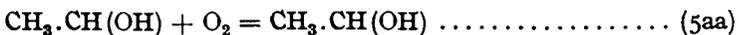
↓
Zweites Radikal



↓
Zweites Radikal

↓
Erstes Radikal

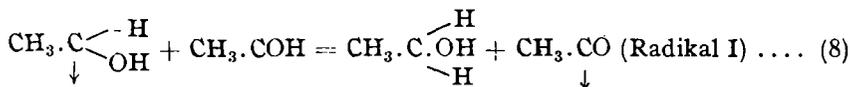
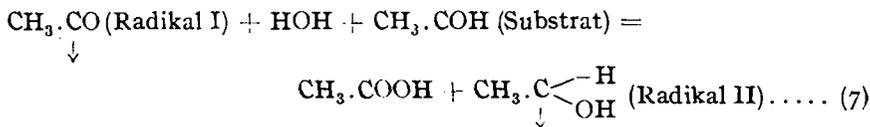
In diesen Gleichungen erblicken wir den Weg, auf dem die Oxydasen ihre aerobe Wirksamkeit ausüben. Nicht die Ausgangsreaktion des Enzyms, sondern die erste Hauptgleichung, in welcher Sauerstoff verbraucht und das Radikal OH gebildet wird, ist für den aeroben Verlauf kennzeichnend. Dabei ist eine gewisse Willkür in den beiden Dreierstoß-Reaktionen 5 und 5a gelegen. Man kann in Anlehnung an die Theorie von Engler und Wild, sowie Bach ein Additionsprodukt als Zwischenerzeugnis annehmen gemäß:



Ob die beiden Peroxyd-Radikale $C_2H_5O_3$ bzw. $C_2H_3O_3$ im Einzelfalle wirklich auftreten oder nicht, ist eine Lebensdauer-Frage. Die Dreierstoß-Formulierung 5a und 5b besagt nichts anderes, als daß das Peroxyd-Radikal in demselben Stoße verschwindet, in welchem es gebildet wird, während die geteilte Schreibweise nach 5aa und 5ab bzw. nach 6aa und 6ab dem Peroxyd-Radikal die Eigenschaft zuschreibt, auch ohne Mitwirkung des Substrats zu entstehen und so lange zu leben, bis es auf ein Substrat-Molekül stößt, mit dem es sich umsetzt. Für das Auftreten solcher peroxydischer Radikale ist die Bildung des Radikals NaO_2 aus dampfförmigem Natrium und gasförmigem Sauerstoff nach F. Haber und H. Sachsse¹⁰⁾ anzuführen. Sie weisen auch den Weg, auf welchem die Persäure bei der gleichartigen¹¹⁾ Autoxydation des Benzaldehyds sich bildet.

Dismutationen.

Wesentlicher als diese Frage erscheint uns die Zwangsläufigkeit eines von denselben Radikalen ausgehenden zweiten Reaktionsverlaufes, der ohne Sauerstoff vom Aldehyd zu Alkohol und Säure führt. Dies ist die Dismutation unter Mitwirkung von Wasser. Das bei der Dehydrogenisation eines Aldehyds entstehende Radikal (Acyl) ist identisch mit dem durch eine sog. Mutase entstehenden Radikal. Daher hängt es nur oder hauptsächlich von den Versuchsbedingungen, und zwar vom Zutritt des Sauerstoffs, ab, ob das Enzym ([nach H. Wieland¹²⁾ Oxydase oder Dehydrogenase] = [Mutase]) Autoxydation oder Disproportionierung bedingt:



Dies ist also der anaerobe Kettenweg, der vom aeroben auch bei Anwesenheit von Sauerstoff grundsätzlich nicht zu trennen ist. Die wesentliche Verschiedenheit liegt hier darin, daß als Radikal II nicht die Hydroxylgruppe, sondern ein zweites organisches Radikal erscheint.

An dieser Stelle wird es zweckmäßig sein, noch des Umstandes zu gedenken, daß zwei in derselben Lösung verlaufende Autoxydationsvorgänge sich gegenseitig hemmen können. So wissen wir von den Alkoholen¹³⁾, daß sie auf die Autoxydation des Sulfit als Inhibitoren wirken können, und daß sie dabei selbst in kleinem Umfange autoxydiert werden. Darin kommt eine Wechselwirkung der Reaktionspartner zum Ausdruck, die dem einen Kettenvorgang, aber nicht dem anderen angehören, also z. B. etwa zwischen Sulfit und $R \cdot CH(OH)$ oder zwischen Monothionsäure und Alkohol u. dgl. Die

¹⁰⁾ Ztschr. physikal. Chem., Bodenst. - Festbd., 831 [1931].

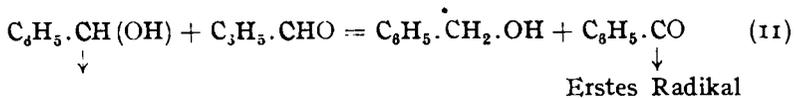
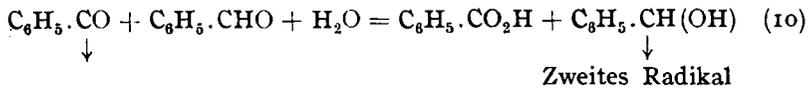
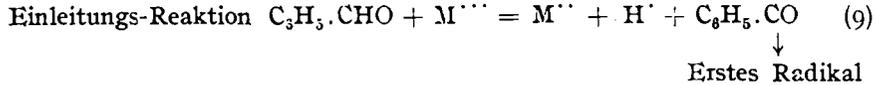
¹¹⁾ vergl. H. Wieland, B. 45, 2606 [1912]; H. Wieland u. F. G. Fischer, B. 59, 1171 [1926], u. zw. 1176; H. Wieland u. D. Richter, A. 486, 226 [1931]; E. Raymond, Journ. Chim. Phys. 28, 317, 421, 480 [1931]. ¹²⁾ B. 47, 2085 [1914].

¹³⁾ H. L. J. Baekstroem u. H. N. Alyea, Journ. Amer. chem. Soc. 51, 90 [1929].

mangelnde Bekanntschaft mit diesen unbequem zugänglichen wechselseitigen Beeinflussungen gleichzeitig in demselben Medium verlaufender verschiedener Kettenvorgänge ist vorerst dem Eindringen in das Wesen der einzelnen Inhibitor-Wirkungen hinderlich.

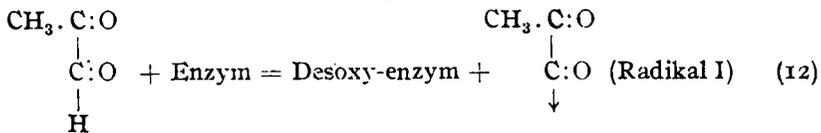
Reaktion von Cannizzaro.

Es ist überraschend, wie dasselbe Schema auf die Disproportionierung des Benzaldehyds nach S. Cannizzaro¹⁴⁾ anwendbar ist, bei welcher es scheinbar nicht eines Katalysators, sondern einer sehr starken Kalilauge bedarf. Für die Autoxydation des Benzaldehyds haben R. Kuhn und K. Meyer¹⁵⁾ einerseits, E. Raymond (l. c.) andererseits die Bedeutung von Schwermetall-Ionen dargetan. Da nach der hier entwickelten Vorstellung die Disproportionierung nach Cannizzaro von der Autoxydation nur durch die fehlende Mitwirkung des elementaren Sauerstoffs, aber nicht durch die Einleitungs-Reaktion und nicht durch die beteiligten organischen Radikale verschieden ist, so kommt es für die Dismutation ebenso auf die Gegenwart kleiner Mengen Schwermetall (M'') an, wie für die Autoxydation, und die hochkonzentrierte Kalilauge erscheint wegen ihres Verhaltens zu den höheren Oxydationsstufen dieser Schwermetalle wirksam und andererseits, weil sie wegen der besonders kleinen Wasserstoff-Ionen-Konzentration die freie Energie der Ausgangsreaktion erhöht und die Rückbildungs-Geschwindigkeit des Substrates aus Radikal, niederer Metall-Oxydationsstufe und H-Ion herabsetzt.



Enzymatische innermolekulare Disproportionierungen.

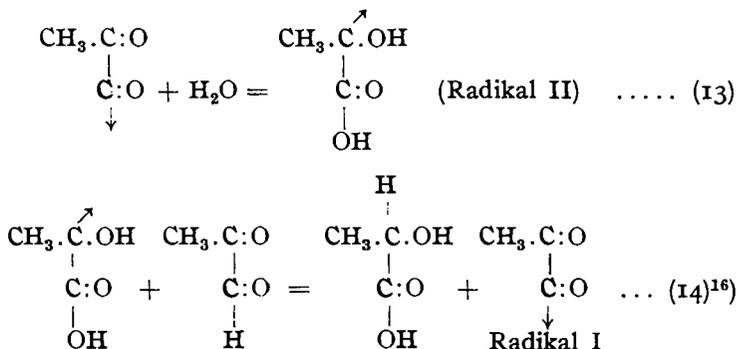
Die Wiederholung des Schemas scheint uns für ein Beispiel der durch eine Aldehyd-Mutase bewirkten innermolekularen Dismutation etwa für Methyl-glyoxal \rightarrow Milchsäure zweckmäßig. Die Einleitungs-Reaktion ist in diesem Falle:



¹⁴⁾ A. 88, 129 [1853]; R. Meyer, B. 14, 2394 [1881].

¹⁵⁾ Naturwiss. 16, 1028 [1928].

Daran schließen sich die beiden Hauptgleichungen

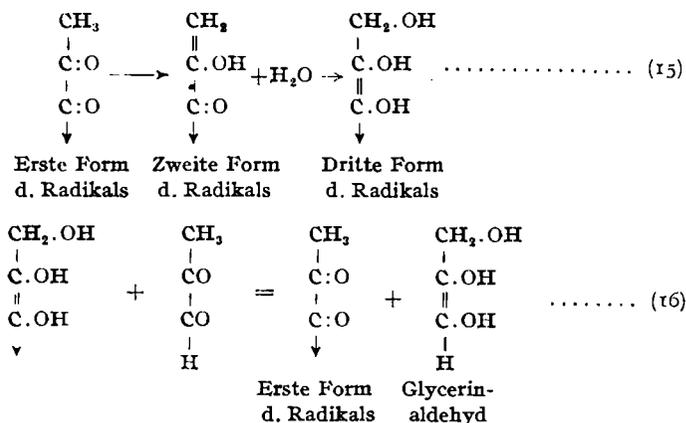


Es ist aussichtsreich, nach demselben Schema bei den Alkohol-Carbonyl-Verbindungen, z. B. den Zuckern, die Wasserstoff-Verschiebungen zu deuten, denen eine Rolle beim Zerfall der Kohlenstoffketten in den Gärungsreaktionen zukommt.

Dehydrogenisationen.

Während wir bei den Oxydationen mit elementarem O₂ als zweites Radikal das Hydroxyl OH ansprachen, nehmen wir bei den ohne Sauerstoff ausgeführten Dehydrogenase-Reaktionen, die wir am Beispiel des Übergangs der Bernsteinsäure in Fumarsäure unter der Wirkung von T. Thunbergs¹⁷⁾ Succino-dehydrase erläutern, für das zweite Radikal eine *meri-chinoide* Stufe¹⁸⁾ (Chinon oder chinoide Verbindung + 1 Atom Wasser-

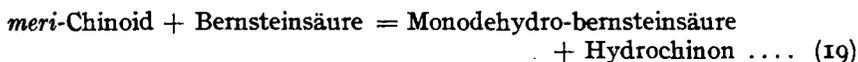
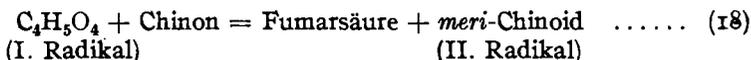
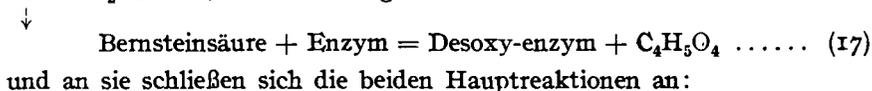
¹⁶⁾ Radikal I vermittelt auch andere Umwandlungen des Methyl-glyoxals, z. B. in Glycerinaldehyd:



¹⁷⁾ Skand. Arch. Phys. 35, 163 [1917].

¹⁸⁾ Bezüglich der *meri*-Chinone vergl. R. Willstätter u. J. Piccard, B. 41, 1458, 3245 [1908], 42, 1902 [1909]; J. Piccard, B. 42, 4332 [1909], sowie E. Weitz u. K. Fischer, B. 59, 432 [1926] und E. Weitz, Ztschr. Elektrochem. 34, 558 [1928]; ferner L. Michaelis, Journ. Amer. chem. Soc. 53, 2953 [1931] und Journ. biol. Chem. 92, 211 [1931]. Es war gezeigt worden, daß die *meri*-chinoide Stufen nicht einfach Molekularverbindungen von Chinoide mit Benzoiden, sondern wahre, nicht dissoziierende

stoff) in Anspruch, wobei die Rolle des Chinons von einem Farbstoff wie Methylenblau oder von Natriumnitrat als Wasserstoff-Acceptor übernommen werden kann. Das erste Radikal ist in unserem Beispiel dann die Monodehydro-bernsteinsäure mit einer Valenzlücke am Kohlenstoff, also $\text{COOH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$; die Einleitungsreaktion wird also

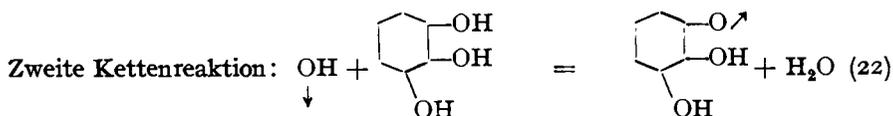
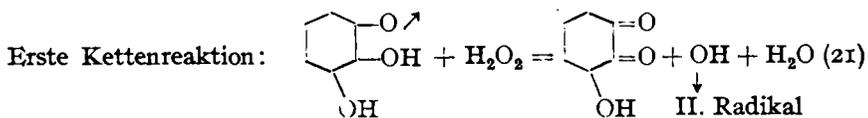
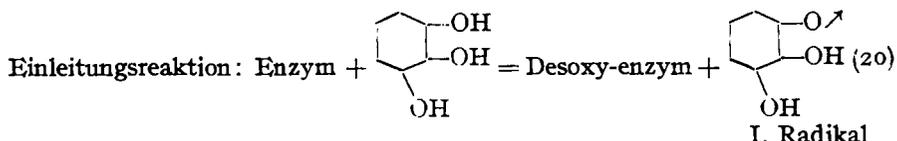


Es liegt nahe, für die Rückbildung der Dehydrase aus dem Desoxy-enzym, wenn sie bei vollständiger Abwesenheit elementaren Sauerstoffs verläuft, die oxydierende Wirkung des Chinons haftbar zu machen.

Als kettenbrechende Reaktionen wird man die Vereinigung zweier Moleküle Monodehydro-bernsteinsäure zu einer Butan-tetracarbonsäure und den Umsatz je eines Moleküls Monodehydro-bernsteinsäure und *meri*-Chinon zu Fumarsäure und Hydrochinon vermuten. Hier ist aber auch Kettenbruch durch Disproportionierung möglich, die aus 2 Monodehydro-bernsteinsäuren Fumarsäure und Bernsteinsäure macht.

Peroxydase und Katalase.

Es ist sicher verlockend, die Wirksamkeit der Peroxydase nach dem völlig gleichen Schema darzustellen, welches für das Beispiel des Pyrogallols in den folgenden Gleichungen zum Ausdruck kommt:



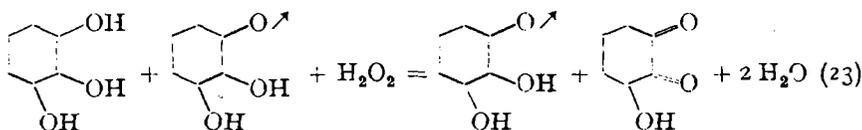
Das Oxy-*o*-chinon geht weiter in Purpurogallin über, wie von R. Willstätter und H. Heiss¹⁹⁾ erklärt worden ist.

Zwischenglieder sind. Weitz hat die Radikal-Natur der *meri*-chinoiden Salze nachgewiesen, und Michaelis hat auf potentiometrischem Wege diese Feststellung bestätigt und auf gewisse Farbstoffe ausgedehnt. Es darf angenommen werden, daß zwar nicht in den krystallisierten Chinhydrone, aber in den verdünnten Lösungen von Chinon + Hydrochinon das *meri*-chinoide Radikal $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \rightarrow$ auftritt (vergl. A. Hantzsch, B. 40, 511 [1916]).

¹⁹⁾ A. 433, 17 [1923].

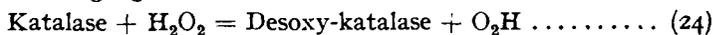
Der Peroxydase kommt nach dieser und der unten folgenden Erklärung nicht mehr wie bisher eine Sonderstellung zu. Das Enzym aktiviert nicht H_2O_2 , sondern es ist eine für gewisse Substrate geeignete, in Kombination mit H_2O_2 funktionierende Dehydrogenase.

Die Enzymwirkung bietet aber in diesem Falle Besonderheiten. Zunächst ist dabei der hemmenden Wirkung des Hydroperoxydes nach R. Willstätter und W. Weber²⁰⁾ zu gedenken, die wohl am bequemsten durch die Bildung eines Komplexes zwischen Enzym und Hydroperoxyd gedeutet wird, der bei genügender Konzentration des Substrates zerlegt wird, indem erst dann das Substrat unter Verdrängung des Hydroperoxydes mit dem Enzym in Kontakt tritt. Hinsichtlich der Komplexbildung und ihrer hemmenden Wirkung ist auf das anorganische Ausgangsbeispiel der Sulfit-Autoxydation zu verweisen, bei welchem Ferri-Ionen unwirksam sind, weil sie mit SO_3'' einen stabilen Komplex bilden. Die andere Eigentümlichkeit, welche uns zu einer Abänderung des Reaktionsschemas veranlaßt, besteht darin, daß die Peroxydase nicht imstande ist, Sauerstoff aus Hydroperoxyd zu entwickeln. Wir werden bei der Besprechung der Katalase sehen, daß unser Schema diese Sauerstoff-Entwicklung aus Hydroperoxyd mit dem Radikal OH in engsten Zusammenhang rückt. Man kann dieser Schwierigkeit am einfachsten dadurch ausweichen, daß man statt des in die erste und zweite Kettenreaktion getrennten Reaktionsverlaufes einen einheitlichen Vorgang annimmt, der sich als Addition der beiden, für die erste und zweite Kettenreaktion angegebenen Formulierungen darstellt. Er lautet dann:



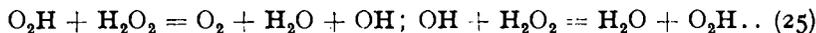
und bringt zum Ausdruck, daß das in der Ausgangsgleichung entstandene erste Radikal im Dreierstoß mit H_2O_2 und mit Substrat den Umsatz erfährt. In diesem Umsatz bildet sich dann Oxy-o-chinon neben Wasser, während das Radikal aus dem Substrat-Molekül zurückgebildet wird. Für die Thermodynamik des Vorganges ist in diesem Falle das Radikal ohne Bedeutung, da es auf beiden Seiten der Umsatzgleichung auftritt. Für die Reaktionsgeschwindigkeit des Vorganges aber mag die Beteiligung des Radikals am erfolgreichen Zusammenstoß dessenungeachtet von wesentlichem Gewichte sein. Es ist nur eine andere Ausdrucksweise dafür, wenn wir sagen, daß der Umsatz an die Bedingung geknüpft ist, daß das Hydroxyl in demselben Stoß verbraucht wird, in welchem es gebildet wird; aber diese veränderte Ausdrucksweise dient dazu, deutlich zu machen, daß ihm die Lebensdauer nicht beigelegt wird, die ihm ermöglichte, mit dem Hydroperoxyd die katalatische Entwicklung des elementaren Sauerstoffs hervorzubringen.

Für die Katalase, die wir als eine für das Substrat H_2O_2 spezifische Dehydrogenase ansehen, kehren wir wieder zu dem gewohnten Schema zurück, indem wir die beiden Radikale O_2H und OH als bestimmend ansehen. Wir betrachten als die Ausgangsreaktion:



²⁰⁾ A. 449, 175 [1926]. Die dort mitgeteilten Betrachtungen sind auf Grund dieser unserer neuen Auffassungen abzuändern.

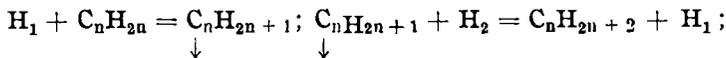
und für die beiden Hauptreaktionen:



Bei dieser Auffassung wird der Verbindung O_2H der Charakter eines Radikals und die Eigenschaft beigelegt, Hydroperoxyd unter Entstehung von molekularem Sauerstoff, Wasser und ungeladenem Hydroxyl zu zersetzen. G. Bredig und H. T. Calvert²¹⁾ haben eine isomere Verbindung O_2H mit anderen Eigenschaften aus physikalisch-chemischen Messungen an Wasserstoffsuperoxyd gefolgert. Unsere Auffassung stützt sich auf die vergleichsweise bescheidene Energie, welche 2 H Atome liefern, indem sie sich an O_2 unter Bildung von Hydroperoxyd binden. Dieser Wärmewert übertrifft offenbar um 100 kcal die Bildungswärme des gelösten Peroxydes aus molekularem Wasserstoff und molekularem Sauerstoff und beträgt also 147 kcal, von denen in erster Näherung je die Hälfte auf ein Wasserstoffatom entfallen mag.

Wir übertragen die Vorstellung versuchsweise auf die schwache Katalyse des Hydroperoxydes durch Glas, indem wir das Ferrisilicat des Glases als das Agens ansehen, welches das Radikal O_2H hervorbringt, und wir nehmen an, daß die starke Katalase-Wirkung des Platins demselben Schema gehorcht. Wenn das Platin die Eigenschaft hat, molekularen Wasserstoff unter Aufnahme von Wasserstoffatomen zu spalten, so wird es die Abspaltung eines Wasserstoffatoms aus dem Hydroperoxyd unter Entstehung von O_2H vermutlich auch zu leisten vermögen.

Hier schließen wir die Betrachtung mit dem Hinweis, daß weitere Gebiete der monovalenten Reaktionsdeutung sich eröffnen. So wird die Annahme monovalenter Wasserstoff-Anlagerung unter Radikalbildung geeignet sein, den Reaktionsverlauf bei den katalytischen Hydrierungen organischer Verbindungen zu erklären:



dadurch wird auch die Enthydroxylierung von ungesättigten Alkoholen verständlich werden, der man z. B. beim Geraniol (Bildung von 2.6-Dimethyl-octan) und beim Phytol, $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}$ (Bildung von Phytan, $\text{C}_{20}\text{H}_{42}$) begegnet ist²²⁾. Vielleicht gehört die Enthydroxylierung der Phenole durch die wasserstoff-liefernde Zinkstaub-Destillation in dieselbe Kategorie von Vorgängen, in dem die Radikale Aryl und H als Kettenträger auftreten.

In der Bildung einwertiger Radikale aus paarigen Stoffen und in der kettenmäßigen Reaktion dieser unpaarigen Radikale hoffen wir, ein organisch-chemisches Reaktionsprinzip aufgezeigt zu haben, das Aussicht hat, manche Gebiete besser verstehen zu lassen als die Vorstellung, daß die Reaktionen grundsätzlich paarig verlaufen, weil sie einen paarigen Ausgang und ein paariges Ende besitzen. Die Metalle, deren Verbindungen so oft Änderungen um eine einzelne Valenzstufe erfahren, haben von jeher einen Hinweis auf die Lücke gebildet, die wir durch unsere Betrachtung zu schließen versuchen; denn das Verständnis für ihre einwertige Oxy-

²¹⁾ Ztschr. Elektrochem. 7, 622 [1901] und Ztschr. physikal. Chem. 38, 513 [1901].

²²⁾ R. Willstätter u. E. W. Mayer, B. 41, 1475 [1908].

dation war bei Voraussetzung paarigen Reaktionsverlaufes nur durch die Vorstellung zu erreichen, daß immer zwei Atome des Metalls an demselben Elementarvorgang beteiligt seien, ohne daß die daraus erfließenden Folgerungen für die Reaktionsgeschwindigkeit (quadratische Abhängigkeit von der Konzentration) verfolgt oder gar bewiesen worden wären. Sie haben sich in dem ersten näher studierten einschlägigen Autoxydationsfalle (Haber und Sachsse, l. c.) in der Tat als unrichtig erwiesen.

468. Hellmut Bredereck: Zur Molisch-Reaktion.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Leipzig.]

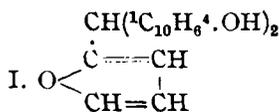
(Eingegangen am 31. Oktober 1931.)

Die allgemeinste Anwendung zur Erkennung von Kohlehydraten findet die α -Naphthol-Schwefelsäure-Reaktion von Molisch¹⁾: Unterschichtet man eine mit α -Naphthol versetzte Zuckerlösung mit konz. Schwefelsäure, so entsteht an der Berührungsstelle der beiden Lösungen ein rot- bis blauvioletter Ring. Später hat diese Reaktion durch Verwendung anderer Phenole und durch Abänderung der Arbeits-Bedingungen die mannigfaltigsten Variationen erfahren.

Was den Chemismus dieser Reaktion anbelangt, so lag es nahe, anzunehmen, daß unter dem Einfluß der Säure zunächst eine Abspaltung von Furfurol bzw. 5-Oxymethyl-furfurol-(2) aus den Kohlehydraten erfolgt, und dieses sich dann mit α -Naphthol kondensiert. So hält bereits v. Udransky²⁾ auf Grund der gleichen Farberscheinung beim Versetzen einer wäßrigen Furfurol-Lösung mit α -Naphthol und Schwefelsäure die Molischsche Kohlehydrat-Reaktion für eine Furfurol-Reaktion. In der Literatur findet man daher häufig die Bezeichnung Molisch-v. Udranskysche Furfurol-Reaktion. Ein Beweis jedoch, daß die Molischsche Kohlehydrat- und die v. Udranskysche Furfurol-Reaktion ein und dasselbe darstellen, war nicht erbracht. Neuberg³⁾ hält es durchaus für möglich, daß, neben anderen angeführten Beispielen, auch bei der Molisch-Reaktion Huminsubstanzen entstehen, die durch Kondensation mit α -Naphthol Farbstoff-Bildung bewirken.

Die Tatsache, daß man bei der Einwirkung von Säuren auf Kohlehydrate primär wohl immer — auch bei Entstehung von Huminsubstanzen — mit der Bildung von Furfurol bzw. Oxymethyl-furfurol rechnen muß, war die Veranlassung, zunächst Kondensationsversuche zwischen Furfurol und α -Naphthol auszuführen. Nach vielen vergeblichen Versuchen durch Kondensationen mit verd.

und konz. Säuren zu wohldefinierten Substanzen zu gelangen, wurde als Kondensationsmittel 10-proz. Natronlauge verwendet. Nach sorgfältiger Reinigung gelang es, ein Kondensationsprodukt (I) zu erhalten, dessen Konstitution durch die analytischen Daten sowohl der Verbindung selbst als auch des aus ihr dargestellten Acetyl- und Benzoyl-Derivates sichergestellt sein dürfte.



¹⁾ Monatsh. Chem. **7**, 198 [1886].

²⁾ Ztschr. physiol. Chem. **12**, 355--395.

³⁾ Ztschr. physiol. Chem. **31**, 564.