

## 52. Emanuel Pfeil und Günther Schroth: Kinetik und Reaktions-Mechanismus der Formaldehyd-Kondensation

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg]

(Eingegangen am 26. November 1951)

Die durch Laugen hervorgerufene, autokatalytisch verlaufende Umwandlung des Formaldehyds in Oxy-aldehyde und -ketone ist vom Kation des verwendeten Hydroxyds abhängig. Die Reaktion verläuft um so schneller, je verdünntere Formaldehyd-Lösungen man verwendet.

Der Einfluß von Alkoholen, Glykol, Glycerin, Glucose, Dioxan und Tetrahydrofuran auf den Ablauf der Kondensation wird untersucht. Die Umsetzung ist in Bezug auf den Formaldehyd eine monomolekulare Reaktion.

Aus den Versuchen folgt, daß die Kondensation über einen Komplex aus undissoziiertem Metallhydroxyd, einer Oxy-oxo-Verbindung und Formaldehyd verlaufen muß, der mit einem Molekül freien Formaldehyds reagiert. Ein ähnlicher Mechanismus wird auch für die der Hauptreaktion vorausgehende Primärreaktion vorgeschlagen.

Unterwirft man Formaldehyd in wäßriger Lösung der Einwirkung alkalischer Katalysatoren, so geht er in ein Gemisch von Oxy-aldehyden und Oxy-ketonen über. Diese „Kondensation“ des Formaldehyds (im folgenden FK genannt) ist bereits 1861 von A. Butlerow<sup>1)</sup> entdeckt worden. Dieser glaubte bei der Umsetzung ein einheitliches Produkt erhalten zu haben, dem er den Namen „Methylenitan“ beilegte. Spätere Bearbeiter erkannten indessen, daß die Kondensation zu einer ganzen Reihe verschiedener Stoffe führt, deren Trennung sehr große Schwierigkeiten bereitet<sup>2,3)</sup>.

Schon O. Loew<sup>3)</sup> beobachtete, daß die Reaktion vom Kation der verwendeten Base abhängig ist, und daß sie in verdünnten Aldehyd-Lösungen schneller verläuft als in konzentrierten. Erst beinahe 20 Jahre später wurde gefunden, daß die Geschwindigkeit der Kondensation mit der Reaktionszeit zunimmt<sup>4)</sup>, und die Erklärung der wahren Ursachen dieser Reaktionsbeschleunigung erforderte schließlich abermals 20 Jahre.

H. Schmalfuß und M. Congehl<sup>5)</sup> haben zuerst darauf hingewiesen, daß die FK alle Anzeichen einer autokatalytisch beschleunigten Reaktion zeigt; entgegen ihrer Ansicht sind aber nicht die bei der Kondensation gebildeten Zucker die Beschleuniger der Reaktion. Diese wird vielmehr, wie sich später herausstellte<sup>6,7)</sup>, durch eine Reihe von Oxy-oxo-Verbindungen, an der Spitze Dioxyceton und Glykolaldehyd<sup>8)</sup> weit stärker beschleunigt als durch Hexosen. Da die beiden erstgenannten vermutlich auch die primären Reaktionsprodukte der FK darstellen, bietet diese also das Bild einer echten organischen Autokatalyse<sup>9)</sup>.

<sup>1)</sup> Compt. rend. Acad. Sciences **53**, 145 [1861].

<sup>2)</sup> B. Tollens, B. **15**, 1633 [1882], **16**, 917 [1883].

<sup>3)</sup> O. Loew, B. **20**, 141 [1887] **21**, 270 [1888].

<sup>4)</sup> H. u. A. v. Euler, B. **39**, 39 [1906].

<sup>5)</sup> Biochem. Ztschr. **185**, 70 [1927].

<sup>6)</sup> A. Kusin, B. **68**, 619, 1494, 2169 [1935], **69**, 1041 [1936].

<sup>7)</sup> W. Langenbeck, Naturwiss. **30**, 30 [1942]; Angew. Chem. **61**, 186 [1949].

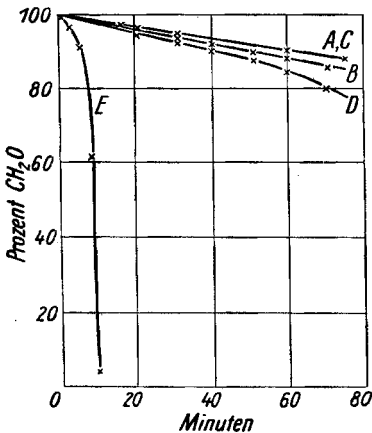
<sup>8)</sup> Im folgenden nennen wir die Basen „Katalysatoren“ und die Oxy-oxo-Verbindungen „Beschleuniger“.

<sup>9)</sup> Strenggenommen ist nicht erwiesen, daß die genannten Stoffe als erste Produkte der FK auftreten. Da jedoch im Reaktionsschema keine grundsätzliche Änderung eintritt, wenn man an ihrer Stelle andere Oxy-aldehyde annimmt, so legen wir hier unseren Betrachtungen die Ansichten früherer Bearbeiter zugrunde.

Wir haben die Untersuchung der FK wieder aufgenommen, nachdem der eine von uns gefunden hatte<sup>10)</sup>, daß Thalliumhydroxyd ein ausgezeichnete Katalysator für die Reaktion ist. Er ermöglicht vor allem ein Arbeiten im homogenen System, eine Bedingung, die frühere Bearbeiter nicht immer eingehalten haben.

Als Lösungsmittel verwenden wir zunächst Wasser, da von diesem am wenigsten eine Beeinflussung der Reaktion zu erwarten ist. Der Ablauf der Kondensation kann durch Messung des Aldehydverbrauches leicht verfolgt werden. Es erweist sich als zweckmäßig, gleichzeitig auch den Verbrauch an Lauge zu titrieren, um den Anteil der Cannizzaroschen Reaktion, welche die FK stets begleitet, festzustellen. Zur Bestimmung des Formaldehyds arbeiteten wir eine eigene merkurimetrische Methode aus, die auch i. Ggw. von Kondensationsprodukten des Formaldehyds gute Ergebnisse liefert. Wir berichten darüber an anderer Stelle<sup>11)</sup>.

Der Ablauf der FK ist so kompliziert, daß eine Berechnung von Reaktionskonstanten nicht möglich ist. Wir verwenden daher, wie andere Autoren vor



Abbild. 1. Einwirkung verschiedener Laugen auf Formaldehyd in wäßriger Lösung; Temperatur 60°

uns, zur Aufzeichnung unserer Ergebnisse die graphische Darstellung, in welcher wir die noch vorhandene Menge Formaldehyd in Prozenten der eingesetzten gegen die Zeit auftragen. Die so erhaltenen Kurven zeigen die für autokatalytische Reaktionen kennzeichnende Form; ihre Neigung ist um so größer, je schneller die Kondensation verläuft. Bis auf wenige Sonderfälle zeigen alle Kurven zu Anfang eine Latenzzeit, in der neben der Cannizzaroschen Reaktion nur die von uns Primärreaktion (im folg. PR) genannte Umsetzung stattfindet, welche den Beschleuniger für den weiteren Verlauf der FK liefert.

Kurve	Laugenkonz. *)	Aldehydkonz. *)	Lauge : Aldehyd	% Cann.-Reakt.
A	NaOH ...	0.070 n	1 : 8.3	100
B	Ba(OH) <sub>2</sub> ..	0.082 n	1 : 6.4	100
C	LiOH ....	0.076 n	1 : 6.5	100
D	Ca(OH) <sub>2</sub> ...	0.046 n**)	1 : 7.6	62
E	TiOH ...	0.082 n	1 : 6.7	9

\*) Unter „Konzentration“ verstehen wir hier und im folgenden immer die Verhältnisse zu Beginn des Versuches. Um den Anfangspunkt der Messung exakt festzulegen, ließen wir die Formalinlösung in einem Schuß zufließen, ohne auf den Auslauf der Vollpipette Rücksicht zu nehmen. Daher schwanken die Laugen- und Formaldehydgehalte innerhalb einer Versuchsreihe. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Messungen sind aber nicht so groß, daß sie wesentliche Veränderungen der Kurven verursachen.

\*\*\*) Aus Gründen der Löslichkeit konnte die Konzentration des Ca(OH)<sub>2</sub> nicht höher gewählt werden.

<sup>10)</sup> B. 84, 229 [1951].

<sup>11)</sup> Ztschr. analyt. Chem. (im Druck).

### Einfluß des Laugen-Kations

Fast alle Bearbeiter stellten fest, daß es für den Verlauf der FK durchaus nicht gleichgültig ist, welche Base man verwendet, ohne diese wichtige Tatsache bei der Aufstellung der vorgeschlagenen Reaktionsmechanismen zu berücksichtigen. Da eingehende Messungen bisher fehlen, haben wir zunächst die Einwirkung von NaOH, Ba(OH)<sub>2</sub>, LiOH, Ca(OH)<sub>2</sub> und TlOH auf wäßrige Formaldehyd-Lösungen untersucht.

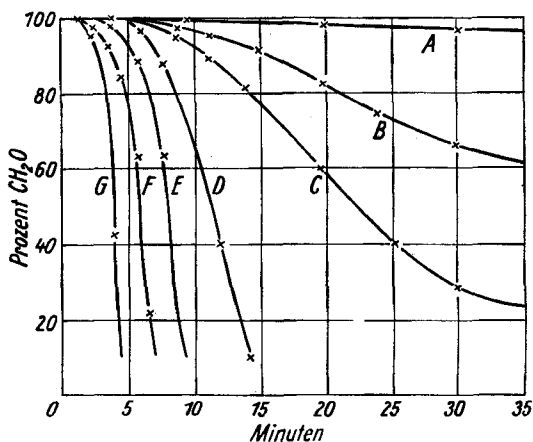
Man erkennt aus der Abbild. 1, daß bei Anwendung von NaOH, LiOH und Ba(OH)<sub>2</sub> die Kondensation nach einer Stunde noch nicht begonnen hat, der gleichmäßige Abfall der Aldehydkonzentration rührt, wie aus dem gleichzeitigen Verbrauch an Lauge hervorgeht, allein von der Cannizzaroschen Reaktion her. Ca(OH)<sub>2</sub> zeigt nach 55 Min. ein schwaches Ansteigen des Aldehydverbrauches, hier setzt eben die FK ein, TlOH ist an katalytischer Wirksamkeit allen anderen Laugen überlegen; nach 10 Minuten ist der gesamte Aldehyd verbraucht, zu 9% durch die Cannizzarosche Reaktion und zu 91% durch die FK, wie sich aus dem Laugenverbrauch errechnen läßt.

### Einfluß des Verhältnisses von Aldehydkonzentration zu Laugenkonzentration

Die FK zeigt, wie schon O. Loew<sup>3)</sup> gefunden hatte, eine Eigentümlichkeit, die sie scheinbar in Widerspruch zu den Gesetzen der Reaktionskinetik setzt; sie läuft um so schneller ab, je verdünnter man die Formaldehyd-Lösungen wählt.

Die Abbild. 2 zeigt, wie stark die Geschwindigkeit der FK bei praktisch konstanter Laugenkonzentration von der Konzentration des Formaldehyds abhängig ist.

Bei großem Überschuß von Aldehyd findet nur Cannizzarosche Reaktion statt, mit fallender Aldehydkonzentration nimmt der Anteil der FK an der Reaktion ständig zu, bis sie schließlich die Cannizzarosche Reaktion überdeckt.

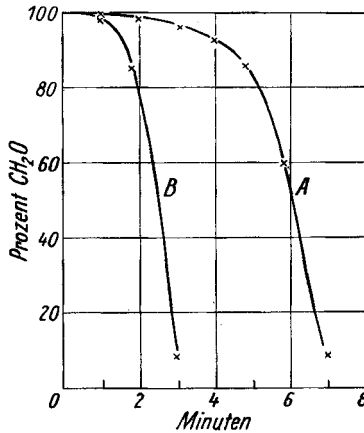


Abbild. 2. Einfluß des Verhältnisses von Lauge: Aldehyd auf die Geschwindigkeit der Umsetzung von Formaldehyd durch TlOH

Kurve	A	B	C	D	E	F	G
Laugenkonz. <i>n</i> . . . .	0.068	0.076	0.078	0.086	0.082	0.072	0.085
Aldehydkonz. <i>m</i> . . . .	3.03	0.892	0.822	0.683	0.553	0.273	0.108
Verhältnis							
Lauge: Aldehyd	1: 44.5	1: 11.7	1: 10.5	1: 7.9	1: 6.7	1: 3.8	1: 1.3
Anteil der Cannizzaroschen Reakt. am Umsatz	100%	25%	15%	13%	9%	8%	0%

## Einfluß der Laugenkonzentration

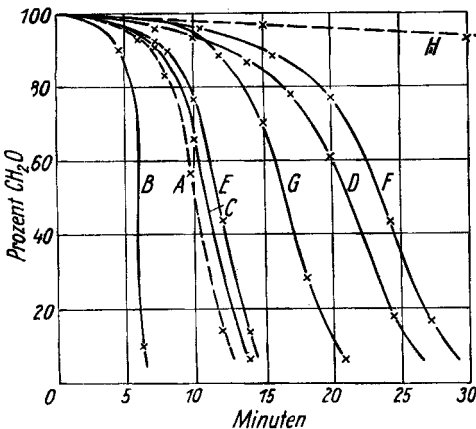
Die Geschwindigkeit der FK nimmt ab, wenn bei gleicher Laugenkonzentration die Konzentration des Formaldehyds in den Ansätzen erhöht wird, wie aus Abbild. 2 hervorgeht. Erhöht man jedoch gleichzeitig die Konzentration von Aldehyd und Lauge, so steigt, wie die Abbild. 3 zeigt, trotz Hemmung der FK durch die gesteigerte Aldehydkonzentration der Umsatz an. Der Einfluß der Laugenkonzentration überwiegt also bei weitem den des Aldehyds.



Abbild. 3. Einfluß der TIOH-Konzentration auf die Geschwindigkeit der Umsetzung von Formaldehyd durch TIOH

Kurve	Laugenkonz.	Aldehydkonz.	Lauge : Aldehyd	% Cann.-Reakt.
A	0.072 n	0.273 m	1 : 3.8	8
B	0.152 n	0.611 m	1 : 4.0	10

## Einfluß von Neutralsalzen



Salze mit gleichem Kation wie die Base erhöhen, wie schon Schmalfuß und Congehl<sup>5)</sup> fanden, die Geschwindigkeit der FK (Abbild. 4, Kurven A u. B). Der Zusatz von fremden Kationen hemmt, wenn diese zu einem schlechter wirksamen Hydroxyd (Kurven C, D, E u. F) gehören, und fördert, wenn sich aus ihnen ein guter Katalysator bilden kann. So erhöht der Zusatz von  $Tl_2SO_4$  zu Natronlauge deren Wirkung beträchtlich (Kurve G u. H).

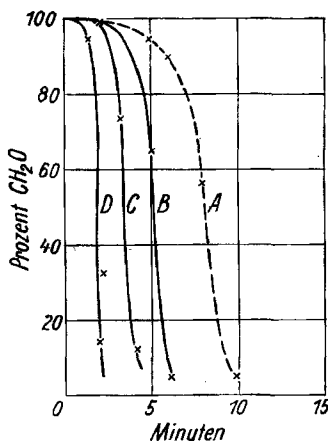
Abbild. 4. Einfluß von Neutralsalzen mit gleichem und fremdem Kation auf die Geschwindigkeit der Umsetzung von Formaldehyd durch TIOH; Temperatur 60°

Kurve	Laugenkonz.	Aldehyd-konz.	Zusatz	Lauge: Aldehyd	% Cann.-Reakt.
A*)	TlOH 0.086 n	0.683 m		1:7.9	13
B	„ 0.080 n	0.547 m	0.075 Mol $\text{Ti}_2\text{SO}_4$	1:7.0	8
C	„ 0.074 n	0.528 m	0.077 „ $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$	1:7.1	10
D	„ 0.073 n	0.514 m	0.77 „ $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$	1:7.0	17
E	„ 0.077 n	0.539 m	0.08 „ $\text{NaNO}_3$	1:7.0	10
F	„ 0.074 n	0.523 m	0.80 „ $\text{NaNO}_3$	1:7.1	15
G	NaOH 0.071 n	0.515 m	0.08 „ $\text{Ti}_2\text{SO}_4$	1:7.3	12
H*)	„ 0.070 n	0.583 m		1:8.3	100

\*) Hier und im folgenden sind die Vergleichskurven (ohne Zusätze) gestrichelt.

### Einfluß verschiedener Lösungsmittel

Methanol fördert die FK; die Reaktion setzt schneller ein und läuft schneller ab als bei den Versuchen in Wasser allein. Die Ausbeuten an Kondensationsprodukten sind erhöht, da die gleichzeitig verlaufende Cannizzarische Reaktion gehemmt wird<sup>10)</sup> (Abbild. 5).

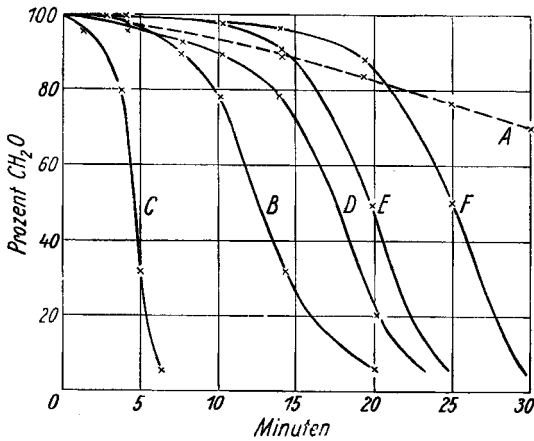


Abbild. 5. Einfluß von Methanol auf die Geschwindigkeit der Umsetzung von Formaldehyd durch TlOH; Temperatur 60°

Kurve	Laugenkonz.	Aldehydkonz.	Lauge: Aldehyd	Methanol	% Cann.-Reakt.
A	0.082 n	0.553 m	1:6.7	—	9
B	0.080 n	0.519 m	1:6.5	2.4 m	3
C	0.081 n	0.524 m	1:6.5	7.1 m	2
D	0.082 n	0.524 m	1:6.4	14.3 m	1

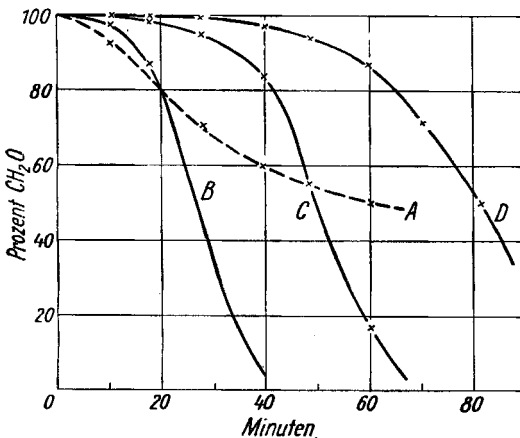
Isopropylalkohol beschleunigt die FK noch stärker als Methanol; da er aber auch zugleich die Cannizzarische Reaktion fördert<sup>10)</sup>, wird trotz erhöhter Reaktionsgeschwindigkeit nicht mehr Kondensationsprodukt gebildet als in Wasser (Abbild. 6, Kurven B und C).

In Ansätzen, die wenig Glykol enthalten, ist die PR beschleunigt, der Zusatz von mehr Glykol hemmt diese kräftig (Abbild. 6, Kurven D, E und F).



Abbild. 6. Einfluß von Isopropylalkohol und Glykol auf die Geschwindigkeit der Umsetzung von Formaldehyd durch TIOH; Temperatur 60°

Kurve	Laugenkonz.	Aldehydkonz.	Lauge : Aldehyd	Zusatz	% Cann.-Reakt.	
A	0.078 n	0.822 m	1 : 10.5	—	15	
B	0.069 n	0.807 m	1 : 11.7	Isopro- pylalk. {	1.3 m	12
C	0.078 n	0.773 m	1 : 9.9		2.3 m	10
D	0.071 n	0.790 m	1 : 11.1	Glykol {	1.6 m	9
E	0.070 n	0.789 m	1 : 11.3		4.9 m	5
F	0.069 n	0.790 m	1 : 11.4		8.2 m	4

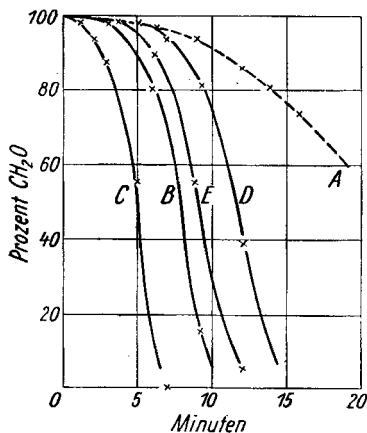


Abbild. 7. Einfluß von Glycerin auf die Geschwindigkeit der Umsetzung von Formaldehyd durch TIOH; Temperatur 60°

Kurve	Laugenkonz.	Aldehydkonz.	Lauge : Aldehyd	Glycerin	% Cann.-Reakt.
A	0.076 n	0.892 m	1 : 11.7	—	25
B	0.072 n	0.787 m	1 : 10.9	1.3 m	12
C	0.070 n	0.811 m	1 : 11.5	3.8 m	9
D	0.070 n	0.784 m	1 : 11.2	6.3 m	7

Glycerin verzögert in den untersuchten Bereichen die PR und hat in konz. Lösung hemmenden Einfluß auf die Hauptreaktion (Abbild. 7, B und D). Gleich Methanol und Glykol bremst es die Cannizarosche Reaktion, so daß die Ausbeuten an Kondensationsprodukten ausgezeichnet sind (s. Tafel zu Abbild. 7).

Die cyclischen Äther fördern den Einsatz und Ablauf der FK ebenso wie die Cannizzarose Reaktion<sup>10)</sup>; Dioxan ist wirksamer als Tetrahydrofuran (Abbild. 8).

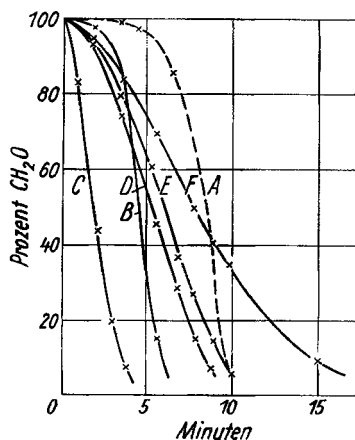


Abbild. 8. Einfluß von Dioxan und Tetrahydrofuran auf die Geschwindigkeit der Umsetzung von Formaldehyd durch TIOH; Temperatur 60°

Kurve	Laugenkonz.	Aldehydkonz.	Lauge : Aldehyd	Zusatz	% Cann.-Reakt.
A	0.078 n	0.822 m	1 : 10.5	Dioxan { 1.3 m Tetrah. { 2.3 m furan { 1.3 m furan { 1.8 m	15
B	0.071 n	0.749 m	1 : 10.6		12
C	0.071 n	0.760 m	1 : 10.8		9
D	0.070 n	0.775 m	1 : 11.1		17
E	0.066 n	0.760 m	1 : 11.5		10

#### Einfluß von Glucose

Schmalfuß und Congehl<sup>5)</sup> hatten bereits festgestellt, daß die FK durch Zucker beschleunigt wird. Dies gilt aber nur für geringe Konzentrationen. Steigt die Molarität der Glucose über 0.25 hinaus, so hemmt der Zusatz die Geschwindigkeit der FK schließlich so stark, daß Ansätze, die an Glucose 0.83 m sind, langsamer verlaufen als solche ohne Zusatz. Die Reaktion setzt jedoch i. Ggw. von Glucose früher ein (Abbild. 9).



Abbild. 9. Einfluß von Glucose auf die Geschwindigkeit der Umsetzung von Formaldehyd durch TIOH; Temperatur 60°

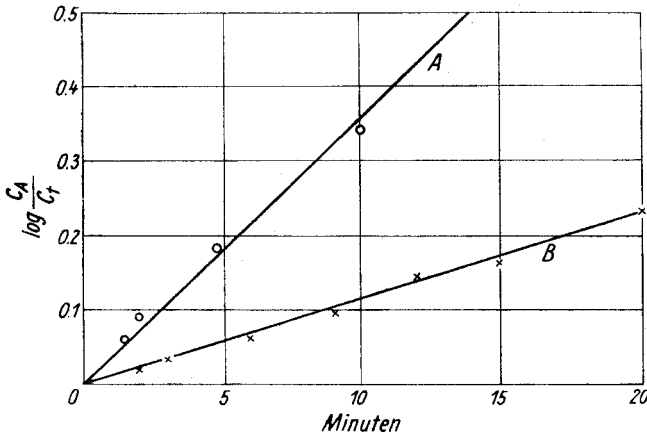
Kurve	Laugenkonz.	Aldehydkonz.	Lauge : Aldehyd	Glucose	% Cann.-Reakt.
A	0.082 n	0.553 m	1 : 6.7	—	9
B	0.083 n	0.493 m	1 : 5.9	0.0005 m	7
C	0.081 n	0.440 m	1 : 5.4	0.27 m	6
D	0.071 n	0.440 m	1 : 6.2	0.39 m	5
E	0.075 n	0.418 m	1 : 5.5	0.55 m	5
F	0.076 n	0.413 m	1 : 5.4	0.83 m	6

### Der Verlauf der FK in Gegenwart eines Überschusses an Beschleuniger

Setzt man den Ansätzen zu Beginn so viel Beschleuniger zu, daß die Menge, die sich im Verlaufe der Reaktion bildet, dagegen nur gering ist, so wird die Autokatalyse unterdrückt, und die Kondensation zeigt den Verlauf einer normalen katalysierten Umsetzung, die der Berechnung keine Schwierigkeiten bereitet. Am Ablauf der FK selbst hat sich durch diese Maßnahme nichts geändert; die variable Konzentration des Beschleunigers ist lediglich durch eine konstante Konzentration ersetzt worden.

Die Abbild. 10 zeigt, daß die Autokatalyse der normalen Reaktion Platz gemacht hat;  $\log \frac{C_A}{C_t}$  ergibt, gegen die Zeit aufgetragen, eine Gerade.

( $C_A$  = Formaldehydkonzentration zu Versuchsbeginn,  $C_t$  = Formaldehydkonzentration zur Zeit t).



Abbild. 10. Einfluß von Dioxyacetone\*) auf die Geschwindigkeit der FK durch TIOH; Temperatur 50°

Kurve	Laugenkonz.	Aldehydkonz.	Lauge : Aldehyd	Dioxyacetone	% Cann.-Reakt.
A	0.06 n	0.431 m	1 : 7.2	0.39 m	0
B	0.05 n	0.430 m	1 : 8.5	0.10 m	0

Die FK erscheint bei einem großen Überschuß an Beschleuniger, da die Konzentration des letzteren praktisch konstant bleibt, als Reaktion erster Ordnung. Die Auswertung der Kurve A ergibt als Reaktionskonstante 0.039, die der Kurve B den Wert 0.01. Teilt man diese Zahlen durch die konstante Konzentration des zweiten Reaktionsteilnehmers, des Dioxyacetons, so erhält man aus beiden Meßreihen übereinstimmend für die bimolekulare Umsetzung zwischen Formaldehyd und Beschleuniger die Reaktionskonstante 0.1. Offenbar reagiert bei der FK ein Mol. Formaldehyd mit einem Mol. Dioxyacetone.

\*) Hrn. Dr. H. Greune und den Farbwerken Hoechst danken wir für die frdl. Überlassung von Dioxyacetone.



Der Temperaturkoeffizient der FK

Unter sonst gleichbleibenden Bedingungen, Laugenkonzentration 0.076–0.079 nTiOH, Lauge : Aldehyd = 1 : 7.0, wurde die Hälfte des eingesetzten Aldehyds verbraucht

bei	40°	50°	60°	70°
nach	86.5 Min.	24 Min.	9.5 Min.	3.5 Min.

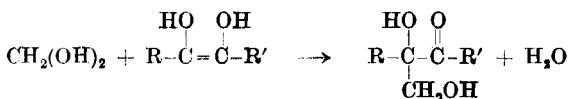
Die Geschwindigkeit der FK steigert sich bei Erhöhung der Temperatur von

40°	auf	50°	um	das	3.6fache
50°	„	60°	„	„	2.7 „
60°	„	70°	„	„	2.7 „

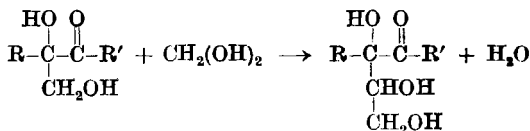
Diskussion der Versuchsergebnisse

Es kann nicht zweifelhaft sein, daß in der FK eine autokatalytische Umsetzung vorliegt, welche in zwei verschiedene Stufen zerfällt, nämlich die langsam, allein unter dem Einfluß des Alkalis verlaufende PR und die schnelle, katalysierte Hauptreaktion (im folgenden KR). Auf letztere beziehen sich im wesentlichen unsere Messungen; sie soll daher zuerst besprochen werden.

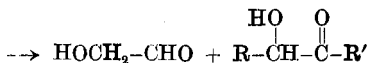
A. Kussin<sup>6)</sup> (s. o.) hatte angenommen, daß die KR mit der Anlagerung des Formaldehyds an die Enolform der Beschleuniger beginnt:



Das Addukt reagiert dann abermals mit Formaldehyd:

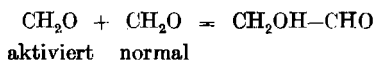
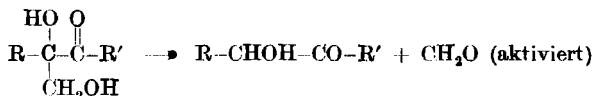


Das zweite Addukt spaltet schließlich Glykolaldehyd ab unter Regeneration des Beschleunigers:



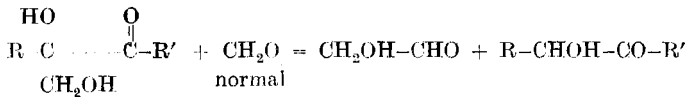
Es gelang Kussin, ein kristallisiertes Anlagerungsprodukt des Formaldehyds an Benzoin zu isolieren, in dessen Existenz er eine wesentliche Stütze für seine Theorie erblickte. Die Struktur dieser Anlagerungsverbindung wurde später durch W Langenbeck<sup>12)</sup> auf elegante Weise bewiesen.

W. Langenbecks eigenes Reaktionsschema weicht in einigen wichtigen Punkten von dem Kusinschen ab. Die Verbindung aus Formaldehyd und Beschleuniger soll nicht ein zweites Mol. Formaldehyd durch Hauptvalenz binden, sondern Aldehyd in aktivierter Form abgeben, der dann mit einem Mol. freien Formaldehyds zusammentritt:



<sup>12)</sup> Naturwiss. 30, 30 [1942].

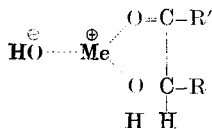
Der freie Aldehyd könnte aber auch unter direkter Abspaltung von Glykolaldehyd mit dem Zwischenkomplex reagieren:



Der Vorschlag von W. Langenbeck erklärt, wie weiter unten gezeigt werden soll, warum an der geschwindigkeitsbestimmenden Stufe der FK nur ein Mol. Formaldehyd beteiligt ist. Er bietet aber keine Möglichkeit, die verschiedene Wirksamkeit der Metallhydroxyde in sein Schema einzuordnen. Auch auf die doch sicher an der Reaktion beteiligten Hydroxyl-Ionen nimmt er keine Rücksicht.

Die Basen wirken nicht in der Reihenfolge ihrer Laugenstärken; NaOH, LiOH und Ba(OH)<sub>2</sub> kondensieren weniger stark als Ca(OH)<sub>2</sub>, und TlOH, das an Stärke den Alkalihydroxyden gleichkommen soll, wirkt weitaus besser als die anderen. Alle Einflüsse, welche die Dissoziation der Hydroxyde vermindern, wie Steigerung der Konzentration, Zusatz gleichioniger Neutralsalze, schwach ionisierende Lösungsmittel, erhöhen die Geschwindigkeit der Kondensation. Daraus folgt, daß diese nicht durch das Hydroxyl-Ion der Laugen allein, sondern durch Kation und Hydroxyl-Ion gemeinsam hervorgerufen wird.

Es ist bekannt, daß allgemein Oxy-oxo-Verbindungen große Neigung zeigen, sich mit Metallsalzen zu Komplexen zu vereinigen<sup>13)</sup>, wenn dabei metallhaltige 5 oder 6 gliedrige Ringe gebildet werden können.



Das undissoziierte Metallhydroxyd reagiert mit dem Beschleuniger offenbar in ähnlicher Weise. Es bildet sich der nebenstehende Komplex.

In ihm sehen wir den eigentlichen Katalysator der katalysierten Reaktion.

Je stabiler der aus Beschleuniger und Metall-Ion gebildete Komplex ist, um so besser ist seine katalytische Wirksamkeit. Andererseits muß eine Base um so schlechter katalysieren, je größer ihre Dissoziationsneigung ist; deshalb ist Ca(OH)<sub>2</sub> günstiger als die starken Laugen. Die überragende Wirkung des weitgehend ionisierten TlOH wird man darauf zurückführen müssen, daß hier der Komplex aus Beschleuniger und Base so stabil ist, daß der durch die Dissoziationsneigung des Hydroxyds an sich hervorgerufene Abfall weit überkompensiert wird.

### Die Reaktionsordnung des Formaldehyds

Es ist auffällig, daß in einer Reaktion, die doch zum mindesten in der Verknüpfung zweier Moleküle Formaldehyd bestehen muß, dieser nur in der ersten Reaktionsordnung auftritt; das bedeutet, daß an der mit meßbarer Geschwindigkeit verlaufenden Stufe der FK nur ein Mol. Aldehyd beteiligt ist.

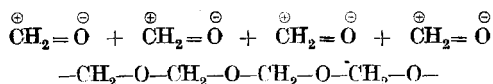
Die FK wird nun, wie schon H. und A. v. Euler<sup>4)</sup> gefunden haben, stets von der Cannizzarosen Reaktion begleitet, deren Geschwindigkeit proportional dem Quadrat der Aldehydkonzentration ist<sup>10)</sup>. Im System Form-

<sup>13)</sup> P. Pfeiffer, Organ. Molekülverbindungen, 2. Aufl. S. 240 [1927].

aldehyd-Lauge konkurrieren also zwei Reaktionen miteinander, von denen die eine linear, die andere quadratisch von der Aldehydkonzentration abhängt. Eine Vermehrung des Aldehyds beschleunigt zwar beide Reaktionen, die Cannizzarosche Reaktion jedoch stärker als die FK. Das bedeutet, daß mit steigender Aldehydkonzentration, die als Folge der Dismutation erhaltenen Ausbeuten beträchtlich zunehmen, die der FK aber ebenso stark abnehmen müssen<sup>14)</sup>.

Die FK verläuft autokatalytisch; je mehr Beschleuniger also im Reaktionsschritt  $dt$  gebildet wird, um so größer ist die Reaktionsgeschwindigkeit im folgenden Abschnitt  $dt'$ . Werden die Ausbeuten der Kondensation durch die mit steigender Aldehydkonzentration begünstigte Cannizzarosche Reaktion vermindert, so wird auch weniger Beschleuniger gebildet. Die Geschwindigkeit der Kondensation sinkt daher ab, wenn die Konzentration des Formaldehyds erhöht wird.

Es ist sicher, daß der Formaldehyd eine unsymmetrische Ladungsverteilung besitzt. Die Vereinigung zweier gleichartig polarisierter Moleküle kann aber offensichtlich nicht zu Glykolaldehyd führen, da sich infolge der verschiedenen Aufladung stets nur  $\overset{\oplus}{C}$  an  $\overset{\ominus}{O}$  anlagern würde. Dabei müßte die Kette des polymeren Formaldehyds entstehen, welche abwechselnd

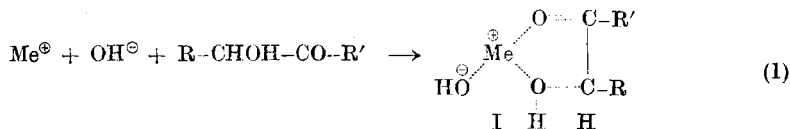


Kohlenstoff und Sauerstoff enthält.

Glykolaldehyd kann entweder nur aus unpolaren Formaldehydmolekeln gebildet werden, deren Auftreten nicht wahrscheinlich ist, oder aus zwei verschieden polarisierten Teilchen. Wir nehmen daher an, daß vor der Vereinigung zweier Formaldehydmoleküle eines von beiden durch die Wirkung des Metall-Ions in eine Form umgewandelt wird, deren Elektronenverteilung vom Grundzustand des Moleküls abweicht („aktivierte“ Moleküle Langenbecks). Nur dann ergibt sich die Zusammenlagerung von Kohlenstoff und Kohlenstoff, die sonst unerklärlich bleibt, als notwendige Folge. Dieses Schema setzt voraus, daß sich die Reaktionspartner am Katalysator vereinigen.

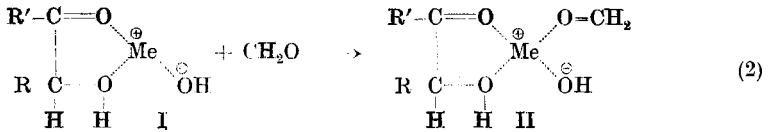
Geschwindigkeitsbestimmend ist entweder die Aktivierung des Formaldehyds oder die Vereinigung von aktiviertem und normalem Molekül. In beiden Fällen muß der Aldehyd in der ersten Reaktionsordnung auftreten.

Für die katalysierte Reaktion nehmen wir folgende Stufen an:

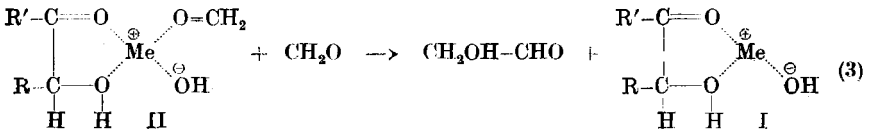


<sup>14)</sup> Über einen ähnlich gelagerten Fall bei der Einwirkung von Kupfer(I)-chlorid auf Diazoniumsalze s. A. 562, 170 [1949].

Aus Metallhydroxyd und Beschleuniger bildet sich der Katalysator der KR (I), der darauf ein Mol. Formaldehyd anlagert zum Komplex (II). Durch



Zusammentreffen von II mit freiem Formaldehyd wird Glykolaldehyd aufgebaut, unter Rückbildung des Katalysators.



### Die Primärreaktion

Dieser wichtige Teil der FK, in welchem allein aus Formaldehyd und Lauge der Beschleuniger für die folgende KR gebildet wird, läßt sich mit Hilfe der bisher vorgeschlagenen Reaktionsmechanismen nicht erklären. Eine echte Acyloin-Kondensation liegt sicherlich nicht vor, da der spezifische Katalysator, das CN-Ion fehlt. Die Geschwindigkeit der KR ist zu Beginn sehr gering. Entweder muß die PR also sehr selten eintreten, oder Folgereaktionen verändern die von ihr gebildete autokatalytisch wirksame Substanz schnell weiter.

Wenn wir annehmen, daß auch die PR, ebenso wie die KR, als erstes stabiles Produkt den Glykolaldehyd liefert<sup>15)</sup>, so läßt sich die zweite Möglichkeit ausschalten. Aus der KR wissen wir, daß die Weiterkondensation des Glykolaldehyds, bzw. des Dioxyacetons langsamer verlaufen muß als deren Synthese, denn sie reichern sich im Ansatz an und bewirken durch ihre wachsende Konzentration das ständige Ansteigen der Reaktionsgeschwindigkeit. Die zu Beginn der FK außerordentlich geringe Geschwindigkeit der Umsetzung beruht also darauf, daß der erste Reaktionsschritt selten eintritt.

Die Bildung von Glykolaldehyd ist, soweit sich jetzt erkennen läßt, an das Auftreten „aktivierter“ Formaldehydmoleküle geknüpft; die Aktivierung erfolgt in der KR durch Bindung an das Metall-Ion des Katalysatorcomplexes. Es ist denkbar, daß auch schon solche Formaldehydmolekeln hinreichend aktiviert sind, die ohne Gegenwart von Beschleunigern allein an ein Molekül undissoziiertes Metallhydroxyd gebunden sind.

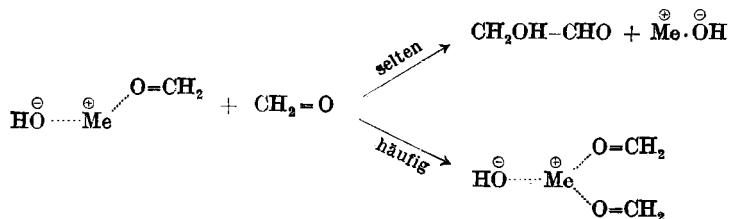
Zweifellos tritt die Bildung eines solchen Komplexes verhältnismäßig häufig ein, sicherlich häufiger als die Bildung des Primärkomplexes der Cannizzaroschen Reaktion<sup>10,16)</sup>, der ein Molekül undissoziiertes Hydroxyd und zwei Moleküle Formaldehyd enthält (s. nebenstehende Formel).

Eigentlich müßte also die PR viel schneller verlaufen als die Cannizzarosche Reaktion. Trotzdem wird zu Anfang so außerordentlich selten Glykolaldehyd gebildet. Die überwiegende Mehrzahl der

<sup>15)</sup> Siehe Fußn. 9).

<sup>16)</sup> G. Wittig u. O. Bub hatten denselben Mechanismus für die Meerwein-Ponndorf-Reaktion vorgeschlagen (A. 566, 122 [1950]).

Zusammenstöße zwischen Komplex und freiem Aldehyd führt nämlich zum Primärkomplex der Cannizzarosen Reaktion, indem der Formaldehyd die noch unbesetzte Koordinationsstelle am Metall-Ion einnimmt.



Nur wenn der freie Formaldehyd unmittelbar mit dem gebundenen Molekül zusammenstößt, kann die Kondensation erfolgen.

### Die Rolle der Beschleuniger

Nach unserer Anschauung bestehen die „aktivierten“ Formaldehyd-Moleküle aus komplex gebundenen Teilchen, deren Ladungsverteilung von derjenigen des freien Formaldehyds abweicht. Solange das Aggregat nur aus Aldehyd und Metallhydroxyd besteht, führt der Herantritt freier Molekeln größtenteils zum Primärkomplex der Cannizzarosen Reaktion. Die als Beschleuniger wirksamen Oxy-oxo-Verbindungen besetzen in der Umgebung des Metall-Ions zwei Koordinationsstellen. Ein Formaldehydteilchen kann in diese Additionsverbindung noch leicht aufgenommen werden, der Eintritt eines zweiten Moleküls ist aber ohne Überschreitung der Koordinationszahl nicht möglich; trifft es mit dem Komplex zusammen, so kann es nur unter Bildung von Glykolaldehyd reagieren. Die Beschleuniger verhindern also den Aufbau der ersten Stufe der Cannizzarosen Reaktion.

Darüber hinaus wird auch der gebundene Formaldehyd, je nach Art der mit ihm verbundenen Partner, verschieden stark polarisiert werden, so daß sich zum mindesten ein Teil der unterschiedlichen Wirksamkeit der Beschleuniger auf diese Weise erklärt.

### Die Einwirkung von ein- und mehrwertigen Alkoholen, Äthern und Glucose

Bei der FK verteilt sich der Aldehyd auf die Zwischenstufen dreier Reaktionen: den instabilen Komplex der Cannizzarosen Reaktion  $(\text{CH}_2\text{O})_2 \cdot \text{MeOH}$ , den etwas stabileren Primärkomplex der PR mit nur einem Mol. Formaldehyd,  $\text{CH}_2\text{O} \cdot \text{MeOH}$ , und den verhältnismäßig stabilen Zwischenkomplex des Beschleunigers der KR.

Der schwach saure Isopropylalkohol<sup>17)</sup> und die cyclischen Äther beeinflussen die Verteilung des Formaldehyds auf die drei Zwischenverbindungen nicht wesentlich, da sie kaum Affinität zu deren metallischem Zentralatom besitzen. Sie vermindern aber als schwach ionisierende Lösungsmittel die Dissoziation der Metallhydroxyde, wodurch sie alle drei Reaktionen begünstigen (s. Abbild. 6, Kurve A, B und C; Abbild. 8).

<sup>17)</sup> Siehe F. Hein, Chem. Koordinationslehre 1950, S. 305.

Der stärker saure Methylalkohol<sup>17)</sup> drängt aus dem Komplex der Cannizzaroschen Reaktion ein Molekül Formaldehyd ab; die so entstehende Verbindung kann als Zwischenstufe der PR, welche dadurch beschleunigt wird, fungieren. Auf den stabilen Komplex der KR hat das Methanol wenig Einfluß, daher überwiegt hier die fördernde Wirkung der Alkohole durch Verminderung der Laugendissoziation (Abbild. 5).

Verdünnt wirkt Glykol ähnlich wie Methanol, die PR wird beschleunigt, da ein Mol. Formaldehyd aus dem Komplex der Cannizzaroschen Reaktion abgespalten und diese dadurch gehemmt wird. In höheren Konzentrationen vermag Glykol, was dem schwächeren Methanol nicht möglich ist, auch das zweite Mol. Formaldehyd vom Metallhydroxyd zu verdrängen und so auch die PR zu hemmen. In der KR halten sich Hemmung (durch Störung des Primärkomplexes der KR) und Förderung (Verminderung der Laugendissoziation) etwa die Waage; die steilen Teile der Kurven D, E und F in der Abbild. 6, welche der KR entsprechen, verlaufen annähernd parallel.

Glycerin wirkt in den von uns untersuchten Konzentrationen noch stärker als Glykol; es hemmt die PR kräftig. Bei der KR überwiegt, da es als starker Komplexbildner den Formaldehyd verdrängen kann, die Hemmung über die Förderung (s. Abbild. 7, Kurve B, C und D).

Glucose fördert in geringen Konzentrationen die PR kräftig. In Lösungen stärker als 0.25 *m* bremst aber Glucose als starker Komplexbildner die Bildung des Primärkomplexes der KR so erheblich, daß die Autokatalyse, d. h. die durch Glykolaldehyd oder Dioxyaceton katalysierte Reaktion beinahe unterdrückt wird (s. Abbild. 9).

Es fällt auf, daß Glucose, trotz starker Beeinflussung der KR, die PR, die doch gegen Störungen viel empfindlicher ist, nur wenig hemmt. Offenbar ist die Glucose selbst ein echter Beschleuniger; allerdings wirkt der aus ihr und Metallhydroxyd entstehende Komplex nicht so gut wie der, welcher z. B. Glykolaldehyd enthält. In Abwesenheit anderer Katalysatoren übernimmt der glucosehaltige Komplex die Katalyse; in genügend großem Überschuß kann der Zucker die besseren Beschleuniger teilweise vom Metallhydroxyd verdrängen und der Umsetzung seine eigene, geringere Reaktionsgeschwindigkeit aufzwingen, wie die Kurven C, D, E und F in der Abbild. 9 recht deutlich zeigen.

### Beschreibung der Versuche

Als Reaktionsgefäße verwendeten wir doppelwandige Flaschen von etwa 250 ccm Inhalt, deren Temperatur durch das Pumpenwasser eines Höppler-Thermostaten, welches den äußeren Mantel durchströmte, konstant gehalten wurde. Die Gefäße waren mit doppelt durchbohrten Gummistopfen verschlossen; in einer Bohrung saß ein Glasrohr, eben weit genug, um eine 10.0 ccm-Pipette durchzulassen. Ein zweites, dünneres Rohr reichte bis auf den Boden des Reaktionsgefäßes. Während der Versuche war das weite Rohr durch einen Gummistopfen mit capillarer Glasspitze verschlossen; es wurde nur zur Entnahme von Proben geöffnet.

Vor Beginn der Versuche wurde die abgemessene Menge Lauge mit allen Zusätzen und dem zur Herstellung der Verdünnung notwendigen Wasser vorgewärmt, wobei ein Strom

reinen Stickstoffs durch das Gefäß geleitet wurde, um die Luftkohlenensäure auszuschließen. Wenn sich die Arbeitstemperatur in der Lauge eingestellt hatte, wurde die notwendige Menge vorgewärmten Formaldehyds (30-proz., käufliches Formalin) auf einmal zugegeben, die Lösungen durch einen verstärkten Stickstoffstrom gut vermischt und sofort eine Probe von 10.0 ccm entnommen.

Durch Eingießen in eine abgemessene Menge  $n/_{10}$  HNO<sub>3</sub> wurde die Umsetzung abgebrochen, der Laugengehalt durch Rücktitration der noch unverbrauchten Salpetersäure festgestellt und in der gleichen Probe der Gehalt an Formaldehyd durch merkurimetrische Titration bestimmt.

Gelegentlich wurde die Aldehydtitration etwas dadurch gestört, daß in dem Kondensationsprodukt Stoffe auftraten, die Hg(II)-Salze zu Hg(I)-Verbindungen reduzierten. Der verursachte Fehler war jedoch nicht größer als 1.5% der eingemessenen Formaldehydmenge.

### 53. Friedrich Weygand und Gerhard Schaefer; Synthese von Pteroyl-*l*-glutaminsäure-[11-<sup>14</sup>C] (Folinsäure-[11-<sup>14</sup>C])

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg]

(Eingegangen am 21. Dezember 1951)

Bei der Kondensation von 2,3-Dibrom-propionaldehyd (Acrolein-dibromid) mit 6-Oxy-2,4,5-triamino-pyrimidin und *p*-Amino-benzoyl-*l*-glutaminsäure zu Folinsäure liefert die CH<sub>2</sub>Br-Gruppe des Acrolein-dibromids die Methylenbrücke, wie sich durch Verwendung von 2,3-Dibrom-propionaldehyd-[3-<sup>14</sup>C] und Abbau der erhaltenen <sup>14</sup>C-Folinsäure ergab.

Bei der ersten bekannt gewordenen Folinsäure-Synthese<sup>1,2)</sup>, die auch heute noch die technisch bedeutungsvollste ist, wird 2,3-Dibrom-propionaldehyd mit 6-Oxy-2,4,5-triamino-pyrimidin (IV) und *p*-Amino-benzoyl-*l*-glutaminsäure (III) kondensiert. Es war bisher nicht bekannt, ob bei dieser Kondensation, die am besten im „Eintopfverfahren“<sup>3)</sup> durchgeführt wird, die Aldehydgruppe oder die CH<sub>2</sub>Br-Gruppe des Acroleindibromids die Methylenbrücke zwischen dem Pteridinring und dem *p*-Amino-benzoyl-*l*-glutaminsäure-Rest liefert.

Zur Klärung dieser Frage durch Verwendung von <sup>14</sup>C war es notwendig, ein <sup>14</sup>C-Acroleindibromid herzustellen, in dem entweder C<sup>1</sup> oder C<sup>3</sup> markiert war. Im Hinblick auf die leichte Zugänglichkeit von Acrolein durch Kondensation von Formaldehyd mit Acetaldehyd nach dem von H. Schulz und H. Wagner<sup>4)</sup> angegebenen Verfahren entschlossen wir uns, C<sup>3</sup> zu markieren und dementsprechend H<sub>2</sub><sup>14</sup>CO mit H<sub>3</sub>C·CHO zu Acrolein-[3-<sup>14</sup>C] zu kondensieren.

H<sub>2</sub><sup>14</sup>CO ist aus H<sub>3</sub><sup>14</sup>C·OH schon öfters dargestellt worden (Ausbeuten 50–70% d.Th.)<sup>5)</sup>. Unter Einhaltung genauer Versuchsbedingungen (vergl.

<sup>1)</sup> R. B. Angier, J. H. Boothe, B. L. Hutchings, J. H. Mowat, J. Semb, E. L. R. Stokstad, Y. Subba Row u. C. W. Waller, *Science* **103**, 667 [1946].

<sup>2)</sup> C. W. Waller, B. L. Hutchings, J. H. Mowat, E. L. R. Stokstad, J. H. Boothe, R. B. Angier, J. Semb, Y. Subba Row, D. B. Cosulich, M. J. Fahrenbach, M. E. Hultquist, E. Kuh, E. H. Northey, D. R. Seeger, J. P. Sickels u. J. M. Smith jr., *Journ. Amer. chem. Soc.* **70**, 19 [1948].

<sup>3)</sup> III u. IV vorgelegt und Acroleindibromid zugefügt. <sup>4)</sup> *Angew. Chem.* **62**, 105 [1950].

<sup>5)</sup> A. R. Jones u. W. J. Skraba, *Science* **110**, 332 [1949]. C. Heidelberger, *Journ. biol. Chem.* **179**, 139 [1949]. H. R. V. Arnstein, *Nature (London)* **164**, 361 [1949].