

schiedenen Weisen, wie man auf dem Terpengebiet wissenschaftlich geforscht hat, gegeben werden sollte, konnte die in den Industrielaboratorien vollbrachte wissenschaftliche Leistung nur eben gestreift werden.

*Lebensbeschreibungen, die der Arbeit zugrunde gelegt worden sind.*

O. ASCHAN (1860—1939): W. HÜCKEL, Ber. dtsh. chem. Ges. 74, (A) 189 (1941). — A. v. BAEYER (1835 bis 1917): A. v. BAEYER, Gesammelte Werke. — J. BREDT (1855 bis 1937): P. LIPP, Ber. dtsh. chem. Ges. 70 (A), 150 (1937). — A. HALLER (1849—1925): P. RAMART, Bull. Soc. chim. France (4) 39, 1037 (1926). — A. KEKULÉ (1829—1896): R. ANSCHÜTZ, A. KEKULÉ (2 Bd.).

— G. KOMPPA (geb. 1867): Festschrift G. KOMPPA zum 60. Geburtstag. Helsinki 1927. — W. MARKOWNIKOW (1838—1904): H. DECKER, Ber. dtsh. chem. Ges. 38, 4249 (1905). — W. H. PERKIN jun. (1860 bis 1929): G. G. HENDERSON, A. I. GREENAWAY, J. F. THORPE, R. ROBINSON, *Sonderheft*: The life and work of Professor W. H. PERKIN, im J. chem. Soc. Lond. 1931. — G. WAGNER (1849—1903): G. WAGNER jun. u. a. Ber. dtsh. chem. Ges. 36, 4591 (1903). — F. W. SEMMLER (1860—1931): H. BECKER-ROSE, Z. angew. Chem. 44, 301 (1931). — F. TIEMANN (1848—1899): E. FISCHER bzw. A. v. BAEYER, Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 3240 (1899); E. FISCHER, Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 5239 (1900). — O. WALLACH (1847—1931): A. ELLMER, Z. angew. Chem. 44, 929 (1931); L. RUZICKA, J. chem. Soc. Lond. 1932, 1582.

## Die Formaldehydkondensation als organische Autokatalyse<sup>1)</sup>.

VON WOLFGANG LANGENBECK, Dresden.

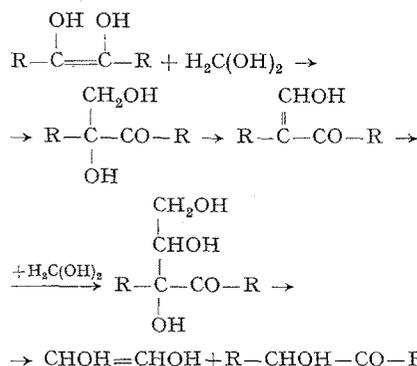
(Nach Versuchen von WERNER SANDER und FINN KÜHN.)

Autokatalysen sind Umsetzungen, die durch ihre eigenen Reaktionsprodukte katalytisch beschleunigt werden. Da diese Produkte in zunehmender Menge entstehen, ist der Ablauf von Autokatalysen durch eine dauernde Zunahme der Geschwindigkeitskonstanten ausgezeichnet. Anorganische Autokatalysatoren sind gut bekannt und treten auch bei organischen Reaktionen häufig auf. Hydrolysiert man z. B. einen Ester mit reinem Wasser, so spalten die entstandenen Säuren Wasserstoffionen ab, welche die Verseifung immer mehr beschleunigen.

Da es in den letzten Jahren gelungen ist, zahlreiche organische Katalysatoren aufzufinden, d. h. definierte organische Stoffe mit katalytischer Wirkung<sup>2)</sup>, so liegt die Frage nahe, ob nicht organische Verbindungen auch als Autokatalysatoren auftreten können. Es scheint, als wenn diese Möglichkeit bisher nur selten verwirklicht worden ist. Sieht man von den wichtigen biologischen Autokatalysatoren zunächst einmal ab, so ist im chemischen Schrifttum wohl nur eine einzige rein organische Autokatalyse beschrieben worden. H. SCHMALFUSS<sup>3)</sup> fand nämlich, daß die Selbstkondensation des Formaldehyds zu zuckerähnlichen Oxy-oxo-Verbindungen durch Zuckerarten stark beschleunigt wird. Er nahm an, daß diese Autokatalyse auch bei der Zuckersynthese in grünen Pflanzen, also bei der Assimilation, eine Rolle spielt. Schon mehr als 20 Jahre vorher war es H. EULER und A. EULER<sup>4)</sup> aufgefallen, daß die Reaktionskurven

der Formaldehydkondensation auf Neubildung eines Katalysators im Verlauf der Reaktion hindeuten. Jedoch vermuteten sie, daß dieser Katalysator in einer Nebenreaktion gebildet würde, etwa bei der Cannizzaro-Reaktion zwischen 2 Molekülen Formaldehyd. Diese Vermutung ließ sich nicht bestätigen, Methanol erwies sich als unwirksam, ebenso auch Methylal. Es ist das Verdienst von SCHMALFUSS, die Formaldehydkondensation als Autokatalyse erkannt zu haben. Später hat A. KUSIN<sup>1)</sup> in mehreren Arbeiten die Versuche von SCHMALFUSS fortgesetzt. Er hat die Zahl der wirksamen Katalysatoren vermehrt und erkannt, daß alle Oxy-oxo-Verbindungen beschleunigend wirken, auch wenn sie in der Enolforn vorliegen, wie die Ascorbinsäure. Er betrachtete sogar diese Enolisierung als eine Vorbedingung für die Wirksamkeit der Katalysatoren. Im einzelnen stellte er sich den Mechanismus der Katalyse folgendermaßen vor:

Der Katalysator  $\text{R}-\overset{\text{OH}}{\text{C}}=\overset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{R}$  reagiert mit der Hydratform des Formaldehyds und gibt ein Anlagerungsprodukt. Dieses soll dann Wasser ab-



<sup>1)</sup> Über organische Katalysatoren, 22. Mitt.; 21. Mitt. Z. Elektrochem. 46, 106 (1940).

<sup>2)</sup> Vgl. W. LANGENBECK, Die organischen Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten. Berlin 1935. — W. LANGENBECK, Fermentmodelle, im Handbuch der Enzymologie. Hrsg. v. F. F. NORD u. R. WEIDENHAGEN, S. 325. Leipzig 1940.

<sup>3)</sup> H. SCHMALFUSS u. M. CONGEHL, Biochem. Z. 185, 70 (1927).

<sup>4)</sup> H. EULER u. A. EULER, Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 44, Anm. 1 (1906).

<sup>1)</sup> A. KUSIN, Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 619, 1494, 2169 (1935) — Chem. Zbl. 36 II, 1546; 37 I, 330; 39 I, 4329; 39 II, 2912.

spalten und die gebildete Enolform ein zweites Molekül Formaldehyd anlagern<sup>1)</sup>. Endlich soll durch Abspaltung von Glykolaldehyd der Katalysator zurückgebildet werden.

Tatssächlich gelang es KUSIN, ein kristallisiertes Anlagerungsprodukt von Formaldehyd an Benzoin darzustellen und zu zeigen, daß sowohl Benzoin selbst als auch die Additionsverbindung auf die Formaldehydkondensation beschleunigend einwirken.

Da uns diese Versuche vom Standpunkt der organischen Katalyse aus interessierten, haben wir nach 2 Richtungen hin eigene Versuche angestellt: Erstens galt es, durch eine möglichst exakte kinetische Untersuchung den autokatalytischen Charakter der Reaktion endgültig zu beweisen. Wenn wirklich eine Autokatalyse vorliegt, so muß, unabhängig von dem Katalysator, durch den die Reaktion ausgelöst wird, sich schließlich immer die gleiche maximale Geschwindigkeit einstellen, da ja immer der Autokatalysator bzw. das Gemisch der Autokatalysatoren zum Schluß in der gleichen Menge vorhanden ist. Auch KUSIN hat bereits kinetische Versuche angestellt, aber er hat seine Katalysatoren im allgemeinen nicht in äquimolekularen Mengen zugesetzt und seine Ergebnisse auch nicht in Kurvenform dargestellt. Wir werden sehen, daß dies von besonderer Wichtigkeit ist.

Zweitens war die Benzoin-Formaldehyd-Verbindung von KUSIN näher zu untersuchen und ihre Konstitution endgültig zu beweisen, um daraus womöglich Schlüsse auf den Mechanismus der Formaldehydkondensation ziehen zu können.

Zu den kinetischen Messungen bedienten wir uns, ähnlich wie schon KUSIN, der Methode von L. LEGLER<sup>2)</sup>, die auf der Bindung des nicht umgesetzten Formaldehyds durch Ammoniak und Rücktitration des überschüssigen Ammoniaks beruht. Nach der Gleichung



binden 4 Mole Ammoniak 6 Mole Formaldehyd. Da sich aber das Hexamethylentetramin bei der Titration mit Methylorange wie eine einsäurige Base verhält<sup>3)</sup>, ergibt sich das Verhältnis von verbrauchtem Formaldehyd zu verschwundener Base wie 6 : 3 oder 2 : 1. Diese Meßmethode für Formaldehyd hat verschiedene Nachteile. Sie verläuft nämlich keineswegs ganz quantitativ, da die Urotropinbildung eine Zeitreaktion ist, die gegen Schluß recht langsam geht. Z. B. erhielten wir bei einer Formaldehydlösung, deren Gehalt nach der jodometrischen Methode zu 36,7% bestimmt worden war, nach der Ammoniakmethode bei Zimmertemperatur nach 10 Minuten nur 31,0%, nach 20 Minuten 33,0% Formaldehyd. Allzulange darf man die Lösung auch nicht mit Ammoniak stehen-

lassen, da sonst die Gefahr einer Kondensation des Formaldehyds durch die OH-Ionen des Ammoniaks besteht. Wenn man aber alle Versuche in genau der gleichen Weise ausführt, so erhält man doch gut vergleichbare Kurven. Die Messungen wurden folgendermaßen ausgeführt:

In ein Rundkölbchen aus Jenaer Glas von 100 ccm Inhalt wurde zunächst die genau abgewogene Menge feingepulvertes Calciumoxyd (1% der Gesamtlösung) eingefüllt. Mit wenig Wasser wurde der Kalk abgelöscht, dann mit 50 ccm Wasser aufgeköcht und unter Verschuß mit dem Stopfen abkühlen gelassen. Zur abgekühlten Flüssigkeit wurden 40 ccm Methanol und 10 ccm 40 proz. Formalinlösung (aus Trioxymethylen bereitet) zugefügt und das Kölbchen in einen Thermostaten von 35° eingehängt. Nach einem Temperaturausgleich von 5 Minuten wurde der genau abgewogene Katalysator ( $\frac{1}{360}$  Mol in 2 ccm Methanol) zugegeben. Nach dem Umschütteln<sup>1)</sup> wurde sofort mit einer 5 ccm-Pipette die erste Probe entnommen und nach dem Neutralisieren (mit 0,1 n-Salzsäure) die Titration mit Ammoniak durchgeführt. Dabei ließen wir den Ammoniak 10 Minuten bei Zimmertemperatur einwirken.

Das Fortschreiten der Kondensation ließ sich bereits äußerlich daran erkennen, daß der Kalk allmählich in Lösung ging. Dies beruhte nicht etwa nur auf einer Disproportionierung des Formaldehyds unter Bildung von Calciumformiat, sondern zur Hauptsache auf einer Reaktion zwischen Calciumhydroxyd und den entstandenen zuckerähnlichen Verbindungen zu wasserlöslichen Saccharaten. Die Disproportionierung hielt sich bei Gegenwart von Methanol und Katalysatoren in mäßigen Grenzen. Sie betrug z. B. mit Glucose als Katalysator nur 2,2%, wie sich aus der verbrauchten Menge Salzsäure bei der Neutralisation des Kalks ergab.

Das Ergebnis der kinetischen Messung zeigt die folgende graphische Darstellung (Fig. 1). Besonders auffällig ist, daß die einzelnen Katalysatoren sich nur in ihrer Anlaufzeit unterscheiden, daß die Kurven aber im übrigen fast genau parallel verlaufen. Die maximale Steigung ist bei allen dieselbe. Dies Ergebnis bedeutet, wie wir oben sahen, wohl den endgültigen Beweis für die autokatalytische Natur der Reaktion.

Als aktivste Katalysatoren der untersuchten Reihe erweisen sich Glykolaldehyd und Dioxyaceton. Die beiden Stoffe stellen auch wohl die eigentlich wirksamen Autokatalysatoren dar. Bei ihnen setzt die Reaktion sofort ohne Induktionsperiode ein. Die Wirksamkeit der anderen Katalysatoren mit mehr oder weniger langer Induktionsperiode muß also wohl darauf beruhen, daß sie die Bildung von Glykolaldehyd und Dioxyaceton vermitteln. Besonders interessant ist auch, daß die

<sup>1)</sup> Dieser Teil des Schemas widerspricht wohl der chemischen Erfahrung.

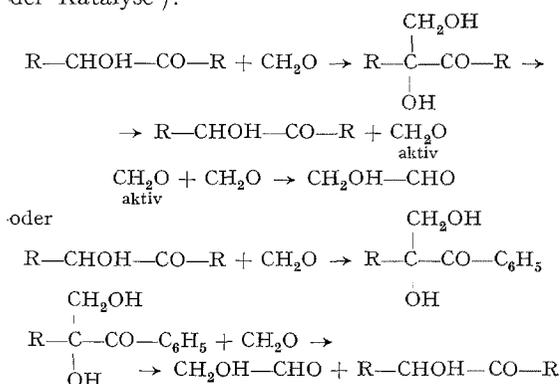
<sup>2)</sup> L. LEGLER, Ber. dtsh. chem. Ges. 16, 1333 (1883).

<sup>3)</sup> G. LÖSEKAN, Ber. dtsh. chem. Ges. 22, 1565 (1889).

<sup>1)</sup> Gute Durchmischung ist wichtig, da das Ergebnis der Titration auch etwas von dem Gehalt der Lösung an Calciumchlorid abhängt, das bei der Neutralisation des Kalks mit Salzsäure entsteht.



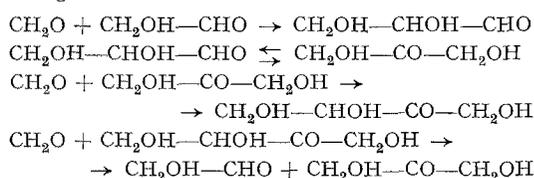
Aus der Konstitution des Zwischenstoffes läßt sich nun ein Schluß auf den Mechanismus der Katalyse mit Benzoin und darüber hinaus auch auf die Wirkungsweise der anderen Katalysatoren ziehen. Benzoin ist ja nur ein besonders glücklich gewähltes Beispiel für eine katalytisch wirksame Oxy-oxo-Verbindung, da der Zwischenstoff gut kristallisiert und in alkalischer Lösung nicht weiter verändert wird. Die Anlagerung von Formaldehyd an Benzoin ist eine Art Aldolkondensation, aber im Gegensatz zu den meisten Produkten der Aldolkondensation ist hier der Formaldehyd leicht wieder abspaltbar. In der Tat konnte KUSIN zeigen, und wir konnten diesen Befund bestätigen, daß der Zwischenstoff in alkalischer Lösung leicht Benzoin zurückliefert, wobei der Formaldehyd weiter kondensiert wird. Die Zusammenlagerung von 2 Molekülen Formaldehyd ist nun eine Art Azyloinkondensation. Sie verläuft offenbar bei Abwesenheit von Katalysatoren viel langsamer als die Aldolkondensation. Darauf deutet die mehrstündige Induktionsperiode bei Abwesenheit von Katalysatoren (s. Kurve IX) hin. Wird nun der Zwischenstoff in alkalischer Lösung gespalten, so reagiert der Formaldehyd offenbar in einer aktivierten Form, wodurch die Azyloinkondensation zu Glykolaldehyd erleichtert wird. Dabei läßt sich nicht entscheiden, ob der Formaldehyd wirklich kurze Zeit in freier aktiver Form vorliegt oder ob das zweite Molekül Formaldehyd unmittelbar mit dem Zwischenstoff reagiert. Es bestehen also formelmäßig 2 Möglichkeiten für den Mechanismus der Katalyse<sup>1)</sup>:



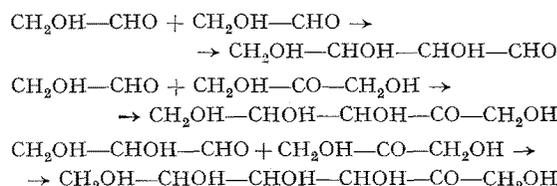
Auf jeden Fall übernimmt dann der Glykolaldehyd zur Hauptsache die katalytische Wirkung, indem er ein drittes Molekül Formaldehyd anlagert und in aktiver Form wieder abspaltet. Oder aber der entstandene Glycerinaldehyd lagert sich zu dem katalytisch noch besser wirksamen Dioxyaceton

<sup>1)</sup> Der Mechanismus der Katalyse steht in Übereinstimmung mit der „Zwischenstoffregel“ (W. LANGENBECK, Die organischen Katalysatoren, S. 65). Diese Regel besagt: Bei katalysierten *Additionsreaktionen* wird der Zwischenstoff auch durch *Addition* des Katalysators an das Substrat gebildet, bei *Substitutionen* dagegen ist auch die Bildung des Zwischenstoffes eine Substitution.

um. An diesem vollzieht sich die Katalyse dann in analoger Weise.



Diesen Weg der Formaldehydcondensation hat schon im Jahre 1933 L. ORTHNER<sup>1)</sup> auf Grund andersartiger Versuche angenommen. Es gelang ihm, bei der Formaldehydcondensation mittels Bleihydroxyd Glykolaldehyd und Dioxyaceton als ihre Hydrierungsprodukte Glykol und Glycerin in erheblichen Mengen zu isolieren. Man darf mit ORTHNER annehmen, daß die weitere Umsetzung sich dann als Aldolkondensation zwischen 2 Molekülen Glykolaldehyd, oder Glykolaldehyd und Dioxyaceton, oder endlich zwischen Glycerinaldehyd und Dioxyaceton abspielt. Die letzte Reaktion ist bekanntlich von EMIL FISCHER zur Synthese der Fructose und Glucose benutzt worden.



Die Konstitution der Benzoin-Formaldehyd-Verbindung zeigt auf jeden Fall, daß die Formaldehydcondensation, abgesehen von ihrem ersten Schritt, keine Azyloin-, sondern eine Aldolkondensation ist. Nur die Synthese des Glykolaldehyds ist eine Azyloinkondensation. Wenn einmal eine Oxy-oxo-Verbindung vorliegt, vollzieht sich die Weiterreaktion nicht an der Aldehyd- oder Ketogruppe, sondern an dem benachbarten Kohlenstoffatom.

Wenden wir uns zum Schluß noch kurz den biologischen wichtigen organischen Autokatalysatoren, insbesondere den Virusproteinen zu. Die äußerliche Ähnlichkeit zwischen ihrer Bildung im Organismus und der Formaldehydcondensation ist nicht zu leugnen. Hier wie dort genügt der Zusatz von kleinen Mengen eines Reaktionsproduktes, um die Synthese in großem Maßstabe in Gang zu bringen. Ob darüber hinaus auch im Mechanismus dieser so verschiedenartigen Reaktionen eine Parallele besteht, läßt sich selbstverständlich heute noch nicht sagen. Um das festzustellen, müßte es erst gelingen, Zwischenprodukte der Virussynthese aufzufinden. Es ist aber vielleicht nicht überflüssig, in diesem Zusammenhange darauf hinzuweisen, daß das Tabakmosaikvirus offenbar ein ausgesprochenes Anlagerungsvermögen an seinen Molekülen besitzt. Die schönen elektronenoptischen Aufnahmen von G. A. KAUSCHE, E. PFANKUCH

<sup>1)</sup> L. ORTHNER u. E. GERISCH, Biochem. Z. 259, 30 (1933).

und H. RUSKA<sup>1)</sup> zeigen nämlich deutlich, daß die Virusmoleküle zur linearen Aneinanderlagerung und Bildung längerer Ketten neigen. Es wäre denkbar, daß die Bausteine der Virusmoleküle in ähnlicher Weise an den Enden der fertigen Moleküle angelagert und aktiviert werden können, ähnlich wie der Formaldehyd am Dioxyaceton. Man

könnte sich sogar vorstellen, daß die Virusmoleküle deshalb linear zusammengelagert unter dem Elektronenmikroskop erscheinen, weil die Synthese eines neuen Virusmoleküls von dem Ende eines alten aus ihren Anfang nahm. Solche Fragen lassen sich zwar durch Modellversuche nicht entscheiden, wohl aber können Modellversuche dazu anregen, den aufgeworfenen Problemen auf analytischem Wege nachzugehen.

<sup>1)</sup> Naturwiss. 27, 292—299. Fig. 9—12 (1939).

## Mitosegifte und ihre Beziehungen zu Naturstoffen.

VON HANS LETTRÉ, Berlin.

Vor einigen Jahren entdeckte DUSTIN (1), daß es stoffliche Faktoren gibt, welche die Fähigkeit haben, die Teilung der tierischen Zelle zu hemmen. Zu solchen „Mitosegiften“ gehören nach DUSTIN das Natriumkakodylat,  $(\text{CH}_3)_2\text{AsO}_2\text{Na}$ , weiter Trypaflavin, das Chlormethylat des 3,6-Diaminoacridins und das Alkaloid der Herbstzeitlosen, das Colchicin (Formel I). Die Wirkungsstärke der drei Substanzen verhält sich etwa wie 1 : 3 : 30.

Die Testobjekte zur Feststellung von Mitosegiften sind durch die Wirkung gegeben: Auf die teilungsbereite, tierische Zelle wirkt Colchicin mitosehemmend, auf die pflanzliche Zelle polyploidieerzeugend (3), auf Bakterien und Hefen hat es keinen Einfluß (4). Teilungsbereite Zellen sind im normalen tierischen (vor allem jugendlichen) Organismus an allen Stellen des Wachstums oder einer Zellmauserung gegeben; durch histologische

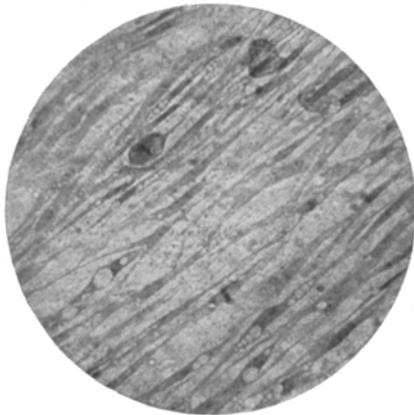


Fig. 1. Hühnerherzfibroblasten in normalem Nährmedium. Mit Hämatoxylin gefärbt, 240fache Vergrößerung.

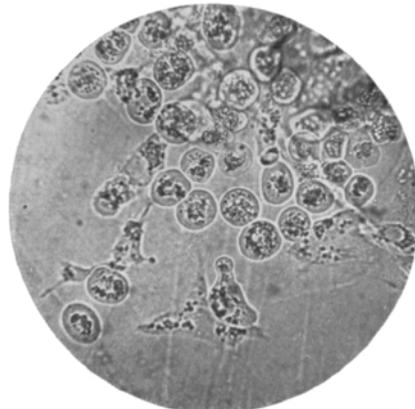


Fig. 2. Hühnerherzfibroblasten bei Anwesenheit von 0,1  $\gamma$ /ccm eines Colchicinderivats. 240fache Vergrößerung.

Colchicin ist der bestwirksame der drei Stoffe und das bestwirksame bisher bekannte Mitosegift überhaupt. Neben diesen Substanzen sind noch einige andere Stoffe als Mitosegifte beschrieben worden (2), auf die hier jedoch nicht näher eingegangen werden soll, zumal sie in ihrer Wirksamkeit dem Colchicin weit nachstehen. Einerseits als bestwirksames Mitosegift, andererseits als Naturstoff mit einer solchen entscheidenden Wirkung auf den Mechanismus der Zellteilung, beansprucht das Colchicin und die Frage, wie die Mitosegiftwirkung mit der Konstitution des Colchicins zusammenhängt, besonders Interesse. Da in chemisch ganz heterogenen Stoffklassen Mitosegifte vorkommen, kann man mit dieser Untersuchung am Colchicin nicht den Zusammenhang zwischen Mitosegiftwirkung und Konstitution chemischer Faktoren allgemein erfassen, sondern beschränkt sich auf die Stoffe vom Typ des Colchicins.

Untersuchung läßt sich die Wirkung von Mitosegiften hier feststellen. Colchicin hat eine starke Wirkung auf das Blutbild (Leukopenie mit anschließender Leukocytose) (5); jedoch ist diese Wirkung zur Feststellung von Mitosegiften nur mit Vorsicht zu verwenden. Zur Erkennung der Wirkung kann man im tierischen Organismus künstlich Wachstumszonen schaffen und an diesen die Wirkung prüfen, etwa durch hormonale Anregung von Zellproliferationen (6). BRUES (7) geht so vor, daß er Ratten etwa 70 % der Leber exstirpiert und an dem regenerierenden Organ die Wirkung von Mitosegiften prüft. Bösartige Geschwülste stellen ebensolche Stellen starken Wachstums dar und können zur Prüfung einer Mitosegiftwirkung verwendet werden; eine Variante ist die von mir beschriebene Beeinflussung des Wachstums des Mäuse-Ascites-Tumors durch Mitosegifte (8). Der übersichtlichste und zugleich empfindlichste Test