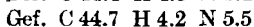
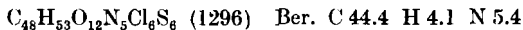
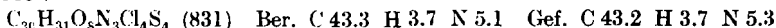


unlösliche Kaliumsalz von Bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid in farblosen Blättchen ab. Man läßt 1 Stde. stehen, saugt die Kristalle ab, wäscht mit Aceton und trocknet bei 100°; Ausb. 3.93 g. Bei Zugabe von 40 ccm  $\frac{1}{2}n$  alkohol. Kalilauge zur gleichen Menge III erhält man 3.95 g. (Bei Abspaltung eines Sulfimid-Restes sind theoretisch 4.04 g Bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid-kalium zu erwarten, bei zwei das Doppelte.)

Darstellung von IV aus III: 4.65 g III werden in 25 ccm Aceton gelöst und hierzu bei 30–40° eine Lösung von 2 g Bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid in 10 ccm Aceton gegeben. Nach dem Versetzen der vereinigten Lösungen mit Äther kristallisieren farblose, zu Drusen vereinigte Nadeln vom Schmp. 119–120° (Methanol + Äther); Ausb. 5 g (77% d.Th.).



Synthese von IV: 7.5 g N-[ $\beta$ -Diäthylamino-äthyl]-bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid (I) werden in 20 ccm Aceton gelöst und hierzu eine Lösung von 5.9 g Bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid in 15 ccm Aceton gegeben. Bei anteilweisem Zusatz von Äther zu den vereinigten Aceton-Lösungen kristallisiert das Sulfimidsalz von I in farblosen Nadeln aus. Man trocknet bei 95–100°. Ausb. 10 g (74.6% d.Th.); Schmp. 139–140°.



4.5 g dieses Salzes und 2.52 g N-[ $\beta$ -Diäthylamino-äthyl]-bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid (I) werden in 30 ccm Aceton gelöst, die Lösung wird 22 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Durch anteilweisen Zusatz von Äther zur Reaktionslösung erhält man zunächst geringe Mengen eines öligen Produktes (nicht näher untersucht), dann kleine Anteile der Verb. II (Schmp. 199–200°) und schließlich als Hauptprodukt IV. Ausb. 3.2 g (45.7% d.Th.); Schmp. 119–120° (Aceton + Äther), Misch-Schmp. mit dem aus III hergestellten Produkt 119–120°.

## 261. Friedrich Cramer: Über Einschlußverbindungen, V. Mittel.\*): Basenkatalyse durch innermolekulare Hohlräume

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg]

(Eingegangen am 28. August 1953)

$\alpha$ -Oxyketone werden bei der Bildung von Einschlußverbindungen mit Cyclodextrin in die Endiole umgelagert, die leicht oxydiert werden. Der Hohlraum im Cyclodextrin katalysiert daher die Oxydation von  $\alpha$ -Ketolen topochemisch.

Der Hohlraum einer Einschlußverbindung stellt einen Ort hoher Elektronendichte dar, der sich in vieler Beziehung wie ein Elektronendonator verhält. Man kann daher die Hohlräume solcher Verbindungen als Basen im Sinne von Brønsted und Lewis<sup>1)</sup> auffassen. Experimentell konnten wir zeigen, daß Salze basischer Farbstoffe in Lösungen von Cyclodextrinen in die Farbbasen übergeführt werden<sup>2)</sup>, daß *p*-Nitro-phenol in die „*aci*“-Form umgelagert wird<sup>2)</sup> und daß die protonen-katalysierte Emulsinspaltung gehemmt wird\*). Nach H. Sobotka<sup>3)</sup> werden in den Choleinsäuren enolisierbare Adden-

\*) IV. Mittel: Liebigs Ann. Chem. **579**, 17 [1953].

1) J. Bjerrum, Angew. Chem. **63**, 527 [1951].

2) F. Cramer, Chem. Ber. **84**, 851 [1951].

3) H. Sobotka u. S. Kahn, Biochem. J. **26**, 898 [1932].

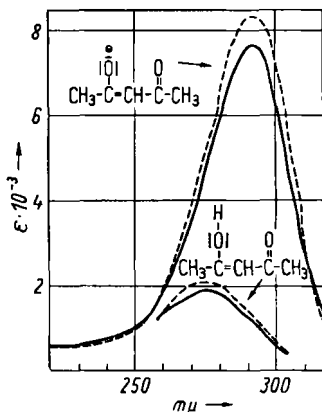
den in die Enolform umgelagert. In diesen Fällen handelt es sich um Gleichgewichte einer typischen Basen-Antibasen-Wechselwirkung<sup>4)</sup>, wobei das eingeschlossene Molekül als Elektronenacceptor (Protonendonator, Antibase) und das einschließende Molekül als Elektronendonator (Protonenacceptor, Base) auftritt.

Wir vermuteten nun, daß sich mit Hilfe der geschilderten Elektronenverhältnisse im Einschlußhohlraum Basenkatalysen ausführen lassen könnten. Wenn etwa eine Verbindung nur als Anion bzw. Enol bestimmten Reaktionen zugänglich ist und wenn sie sich durch molekulare Hohlräume in das Anion überführen läßt, so muß der molekulare Hohlraum die betreffende Reaktion katalysieren.

Schon Sobotka<sup>3)</sup> hat seinerzeit angenommen, daß die Fähigkeit der Desoxycholsäure,  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen zu enolisieren, bei der biologischen  $\beta$ -Oxydation der Fett-Fettsäuren eine Rolle spielen könne, eine Vermutung, die allerdings bisher experimentell noch nicht bestätigt werden konnte. Es liegt aber eine Beobachtung vor, wonach Cholsäure und Desoxycholsäure die Mutarotation der Glucose beschleunigen<sup>5)</sup>. Indessen sind die Lösungen von Cholsäure und Desoxycholsäure noch nicht genügend untersucht und es steht noch nicht mit Sicherheit fest, inwieweit sich in solchen Lösungen Assoziate mit anderen gelösten Molekülen bilden.

Wesentlich übersichtlicher sind hier wiederum die Cyclodextrine, von denen gezeigt werden konnte, daß sie auch in Lösung Einschlußverbindungen zu bilden vermögen<sup>2)</sup>. Die eingeschlossenen Moleküle erleiden dabei charakteristische Veränderungen. Im vorliegenden Fall wurden diese an  $\alpha$ -Oxyketonen experimentell auf zweierlei Art untersucht, nämlich erstens durch die Änderungen des Absorptionsspektrums beim Übergang der Ketoform in die Enolform und zweitens mit Hilfe der Tatsache, daß bei  $\alpha$ -Ketolen nur die Endiol-Formen rasch mit Sauerstoff reagieren.

Wenn man zu einer wäßrigen Lösung von Acetylaceton Cyclodextrin hinzugibt, so wird der Enolgehalt von Acetylaceton vermehrt. Das Acetylaceton wird in der wäßrigen Lösung vom Cyclodextrin eingeschlossen und lagert sich bei der Bildung der Einschlußverbindung in die Enolform um. Abbild. 1 zeigt das Absorptionsspektrum von Acetylaceton in einer Lösung von  $\beta$ -Dextrin. Sowohl der Gehalt an Enolform ( $p_H$  7) wie der Gehalt an Enolat ( $p_H$  8.3) ist in der Einschlußverbindung deutlich vermehrt. Die hohe Elektronendichte im Einschlußhohlraum erleichtert also den Übergang in die Enolform bzw. die Ablösung des Protons.



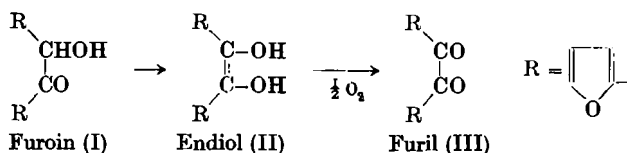
Abbild. 1. Absorptionsspektrum von Acetylaceton ohne — und mit ..... 1% Zusatz von  $\beta$ -Dextrin, unten bei  $p_H$  7 (Enol), oben bei  $p_H$  8.3 (Enolat)

<sup>4)</sup> Vergl. z. B. G. Briegleb u. G. Angerer, Naturwiss. 40, 107 [1953].

<sup>5)</sup> T. Hatakeyama, J. Biochemistry [Tokyo] 8, 371 [1928].

Die Endiole bzw. Endiolate, die aus  $\alpha$ -Oxyketonen in alkalischer Lösung mit verschiedenem  $p_K$ -Wert entstehen, sind meist sehr leicht zu den  $\alpha$ -Diketonen oxydierbar.  $\alpha$ -Ketole erleiden also eine basenkatalysierte Oxydation. Die Umlagerung in die leicht oxydierbare Endiolform wird aber nicht nur durch OH-Ionen, sondern auch durch den Hohlraum der Cyclodextrine bewirkt. Die Verhältnisse wurden zunächst am Furoin (I) untersucht, und es zeigte sich, daß die Oxydation von Furoin durch Cyclodextrine beschleunigt wird<sup>6)</sup>.

Furoin wird in alkalischer Lösung rasch oxydiert, in neutraler oder saurer Lösung nimmt es dagegen nur äußerst langsam Sauerstoff auf, es eignet sich daher zur Prüfung der Frage, ob ein Einschluß-Hohlraum Reaktionsbeschleunigungen bewirken kann. Der Reaktionsverlauf der Oxydation von Furoin ist dabei folgender:



Die Hohlraum-Katalyse greift an dem Übergang I  $\rightarrow$  II ein. Wie die spektroskopische Untersuchung zeigt, beginnt die Umlagerung der Ketoform in die Endiolform normalerweise bei  $p_H$  10.0; von diesem  $p_H$  an wird Furoin mit merklicher Geschwindigkeit oxydiert (vergl. Abbild. 2). Durch Zusatz von Cyclodextrin zu der Lösung wird der Gehalt an Endiolform vermehrt, im Absorptionsspektrum beginnt das entsprechende Maximum bei 308  $m\mu$  zu erscheinen (vergl.

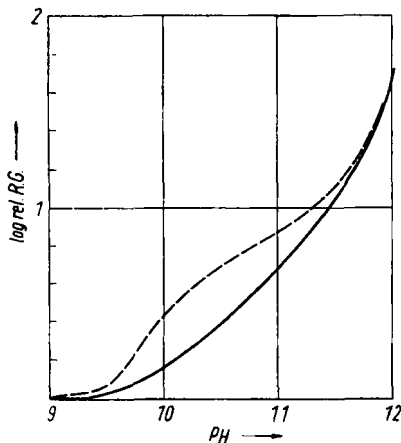


Abbildung 2. Wirkung des Cyclodextrin-Katalysators bei  $p_H$  9–12 ohne ——— und mit - - - - - 1.2%  $\beta$ -Dextrin

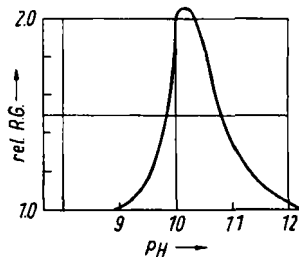
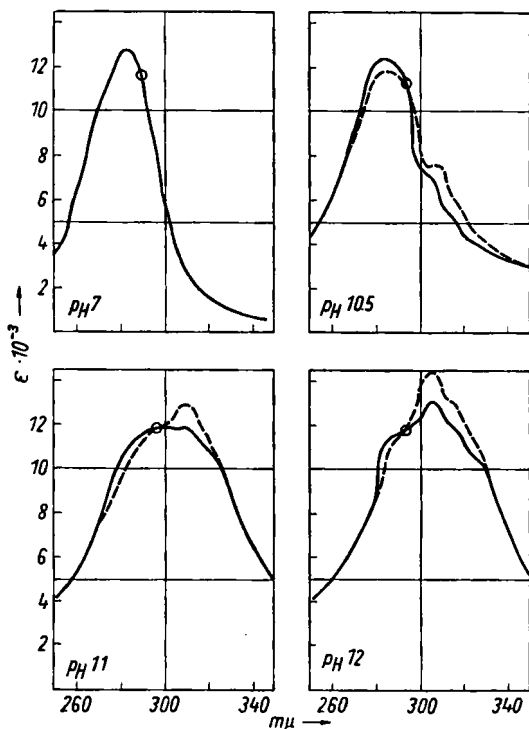


Abbildung 3.  $p_H$ -Optimum des Einschluß-Katalysators. Ordinate: R.G., bezogen auf R.G. ohne Katalysator gleich 1

Abbildung 4,  $p_H$  10.5) und die Oxydationsgeschwindigkeit wird dementsprechend gesteigert. Der Übergang I  $\rightarrow$  II ist offenbar der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion.

<sup>6)</sup> Vorläuf. Mittel.: F. Cramer, Angew. Chem. 64, 626 [1952].

Abbild. 2 zeigt die Wirkungsweise des Katalysators. Die Ordinate gibt den Logarithmus der jeweiligen Reaktionsgeschwindigkeit (R.G.) an, wobei die R.G. bei  $p_H$  9 gleich 1 gesetzt wurde. Die Differenz der Ordinaten bei  $p_H$  9 und  $p_H$  12 beträgt 1.65, d. h. bei  $p_H$  12 ist die R.G. 45 mal so groß. Die größte Differenz der R.G. mit und ohne Cyclodextrin liegt bei  $p_H$  10.25 (vergl. Abbild. 3). Hier liegt das Wirkungsmaximum des Katalysators, der eine Steigerung der R.G. auf das 2.1fache hervorruft. Bei  $p_H$  12 verläuft die Reaktion



Abbild. 4. UV-Spektren von Furoin bei steigendem  $p_H$  ohne ——— und mit ----- 1% Cyclodextrin.  $\circ$  = Isobestischer Punkt

auch ohne Katalysator so rasch, daß eine zusätzliche Wirkung des Cyclodextrins nicht mehr sichtbar wird.

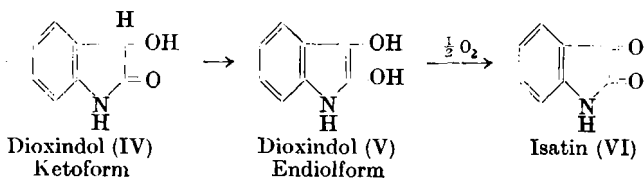
Die Verhältnisse spiegeln sich auch völlig im spektroskopischen Verhalten wider. Die  $\alpha$ -Ketoform und die Endiolform des Furoins haben selbstverständlich ganz verschiedene UV-Spektren; die Ketoform absorbiert bei 283  $m\mu$ , die Endiolform bei 308  $m\mu$ . Wenn man die Spektren bei steigendem  $p_H$  mit und ohne Cyclodextrinzusatz mißt, findet man die in Abbild. 4 wiedergegebenen Verhältnisse.

Bei der Oxydation des  $\alpha$ -Pyridoins zeigte sich keine reaktionsbeschleunigende Wirkung des Cyclodextrins. Wie in einer folgenden Arbeit gezeigt wird<sup>7)</sup>, hat Pyridoin auch in neutraler Lösung nicht die Struktur eines  $\alpha$ -Oxy-

<sup>7)</sup> F. Cramer u. W. Krum, Chem. Ber., 86, 1586 [1953].

ketons. Es liegt vielmehr von vorneherein die Endiolform vor, so daß der Übergang I  $\rightarrow$  II nicht mehr katalysiert werden muß.

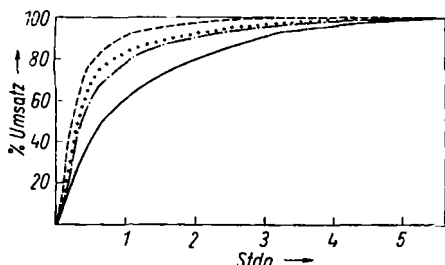
Dioxindol (IV) dagegen ist ein  $\alpha$ -Oxyketon, das sich in ein leicht oxydierbares Endiol (V) umzulagern vermag, welches dann unter Aufnahme von Sauerstoff in Isatin (VI) übergeht.



Bei  $p_H$  8.4 vermag  $\beta$ -Dextrin die Oxydation von Dioxindol (IV) auf mehr als das Dreifache zu beschleunigen (vergl. Abbild. 5). Die Beschleunigung

ist am größten durch  $\beta$ -Dextrin (3.3fach). Aus diesem Beispiel wird die verschiedene Wirkungsweise der verschiedenen großen Hohlräume ersichtlich.

Die katalytische Wirkung von Einschlußhohlräumen auf eingeschlossene Moleküle kann mit der Wirkung der Fermente auf ihre Substrate in vieler Hinsicht verglichen werden. Die Katalyse durch Cyclodextrine vollzieht sich in wäßriger Lösung bei phy-



Abbild. 5. Oxydation von Dioxindol bei  $p_H$  8.4, ohne ——— und mit 1%  $\alpha$ -Dextrin ..... ,  $\beta$ -Dextrin - - - - - und  $\gamma$ -Dextrin - · - · -

siologischen Temperatur- und  $p_H$ -Bedingungen. In folgenden Punkten zeigt sich Übereinstimmung mit der Reaktionsweise der Fermente:

1. Die einschließende Verbindung wirkt als mikroheterogener Katalysator.
2. Die Wirkung der einschließenden Verbindung ist außerordentlich spezifisch, da die räumliche Erfüllung des Gastmoleküls für die Bildung der Verbindung wichtig ist (Ferment-Substrat-Beziehung, Schlüssel-Schloß)<sup>8)</sup>.
3. Die einschließenden Verbindungen können optisch spezifisch wirken<sup>8)</sup>.
4. Die einschließenden, katalytisch wirkenden Verbindungen verbrauchen sich nicht, da sie an der Umsetzung nicht unmittelbar beteiligt sind.
5. Innermolekulare Hohlräume verhalten sich so, als ob in ihnen auch in neutraler wäßriger Lösung ein  $p_H$ -Wert  $> 7$  herrschte.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für eine Sachbeihilfe.

#### Beschreibung der Versuche

**Oxydation von Furoin:** Das Furoin war mehrfach aus Wasser umkristallisiert und analysenrein. Die Messung der R.G. wurde im Warburg-Apparat mit verschiedenen Puffern, meist Glykokoll-Puffer, ausgeführt. Die verschiedenen Puffer ergaben keine verschiedenen Werte.

<sup>8)</sup> F. Cramer, Angew. Chem. 64, 136 [1952].

Im Hauptgefäß befanden sich 2.5 ccm Puffer, dem entweder 0.5 ccm Wasser,  $n/_{100}$  Fe<sup>III</sup> oder  $n/_{100}$  Hämin zugesetzt waren. Der Parallelversuch mit Zusatz von Fe<sup>III</sup> wurde deshalb gemacht, damit ein Effekt durch evtl. mit dem Cyclodextrin eingeschlepptes Schwermetall-Ion eliminiert würde.

Im seitlichen Ansatz befand sich 1 ccm einer Lösung, die 0.027 g Furoin enthielt, das sind 0.014 mMol. Diese Menge verbraucht bei der Oxydation zu Furil 0.157 ccm O<sub>2</sub>. Im Hauptraum des Reaktionsgefäßes wurden außerdem jeweils 0.05 g Cyclodextrin bzw. die gleiche Menge  $\alpha$ -Methylglucosid zugesetzt, letzteres, um einen unspezifischen Effekt der alkoholischen Zuckergruppen des Dextrins auszuschalten.  $\alpha$ -Methylglucosid hatte jedoch keinen Effekt auf die R.G. Die Reaktionsgefäße waren mit Luft gefüllt, die Versuchstemperatur betrug 20°.

Halbwertszeiten der Furoinoxydation bei steigendem  $p_H$  ohne und mit Cyclodextrin sowie bei Gegenwart von Fe<sup>III</sup> bzw. Hämin in Glykokollpuffer bei 20°. ( $T$ ) in min

	Zusatz	$p_H$ 9	9.5	10	10.5	11	11.5	12
+Fe <sup>III</sup>	$\alpha$ -Methylglucosid ..	345	330	240	125	70		7.8
	$\beta$ -Dextrin .....	345	300	120	73	48		7.8
	$\alpha$ -Methylglucosid ...		480	420	295	210	42	10.8
	$\beta$ -Dextrin .....		420	270	180	140	36	10.8
+Hämin	$\alpha$ -Methylglucosid ...	690	420	240	180	100		14
	$\beta$ -Dextrin .....	690	348	150	90	32		9.6

Die R.G. für eine Reaktion 1. Ordnung betragen  $k \text{ min}^{-1} \cdot 10^3$

	Zusatz	$p_H$ 9	9.5	10	10.5	11	11.5	12
+Fe <sup>III</sup>	$\alpha$ -Methylglucosid ...	2.0	2.1	2.9	5.6	9.9		89
	$\beta$ -Dextrin .....	2.0	2.3	5.8	9.5	14.4		89
	$\alpha$ -Methylglucosid ...		1.4	1.65	2.35	3.3	17	65
	$\beta$ -Dextrin .....		1.65	2.6	3.9	5.0	20	65
+Hämin	$\alpha$ -Methylglucosid ..	1.0	1.65	2.9	3.9	7.0		50
	$\beta$ -Dextrin .....	1.0	2.0	4.6	7.7	22		72

Oxydation von Dioxindol: Die Meßtechnik war die gleiche wie beim Furoin, die molaren Konzentrationen waren die gleichen. Die Messung wurde in Phosphatpuffer ausgeführt.

R. G. der Oxydation von Dioxindol bei  $p_H$  8.4

Zusatz	( $T$ ) min	$k \text{ min}^{-1}$
—	40	0.0174
$\alpha$ -Methylglucosid ....	40	0.0174
$\alpha$ -Dextrin .....	19.2	0.0361
$\beta$ -Dextrin .....	12	0.0580
$\gamma$ -Dextrin .....	21	0.033

Absorptionsspektren: Die Absorptionsspektren wurden mit dem Beckman-Spektrophotometer vermessen. Der Zusatz von Cyclodextrin betrug 1%. Die Pufferlösungen waren die gleichen wie oben. Die Konzentration von Acetylaceton betrug  $10^{-4}$  Mol/l.