

4-(*N*-Phtalimido)-butanon-(2) (VI). 3,6 g (*N*-Phtaloyl- $\beta$ -alanyl)-malonsäure-diäthylester (V) werden 10 Std. unter Rückfluss mit 20 ml wasserfreiem Pyridin gekocht. Das Pyridin wird unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert: 1,26 g (60%) VI in farblosen Kristallen, Smp. 111°.

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N (217,22) Ber. C 66,35 H 5,10 N 6,45% Gef. C 66,23 H 5,16 N 6,56%

(*N*-Phtaloyl- $\beta$ -alanyl)-essigsäure-äthylester (VII). 3,6 g (*N*-Phtaloyl- $\beta$ -alanyl)-malonsäure-diäthylester (V) werden 4 Std. unter Rückfluss mit 20 ml Pyridin und 0,4 ml Wasser gekocht. Nach Entfernen des Pyridins unter Vakuum und anschließender Umkristallisation aus Methanol erhält man den  $\beta$ -Ketosäureester VII [4]. Farblose Kristalle, Smp. 90° (40%).

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>N (289,28) Ber. C 62,28 H 5,23 N 4,84% Gef. C 61,98 H 5,35 N 4,81%

4-(*N*-Phtalimido)-1-benzoyl-butanon-(2) (IX). 3,9 g (*N*-Phtaloyl- $\beta$ -alanyl)-benzoyl-essigsäure-äthylester (VIII) werden mit 20 ml Pyridin und 0,8 ml H<sub>2</sub>O 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Pyridin wird unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert: 1,3 g (40%) IX in weissen Kristallen, Smp. 98°.

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N (321,32) Ber. C 71,02 H 4,71 N 4,36% Gef. C 71,35 H 4,73 N 4,35%

#### ZUSAMMENFASSUNG

*N*-Phtaloyl- $\beta$ -alanylchlorid und Essigester werden mittels Magnesiumäthylat zu *N*-Phtaloyl- $\beta$ -alanyl-acetessigester (IVa) kondensiert, der sich leicht in wasserhaltigem Pyridin zu 1-Acetyl-2,6-dioxo-2,3,6-tetrahydro-pyrido[2,1-*a*]isoindol (IIa) cyclisieren lässt. Mit dem gleichen Verfahren wird 1-Acetyl-3-phenyl-2,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-pyrido[2,1-*a*]isoindol (IIb) hergestellt. Die Richtigkeit der Struktur IIa wird bewiesen.

Zürich, Organisch-Chemisches Institut  
der Universität

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. VISCONTINI, Helv. 44, 631 (1961); K. ADANK, H. A. PFENNINGER, W. G. STOLL & M. VISCONTINI, Helv. 44, 2131 (1961).
- [2] M. VISCONTINI & K. ADANK, Helv. 35, 1342 (1952); M. VISCONTINI & N. MERCKLING, Helv. 35, 2280 (1952); M. VISCONTINI & H. KOELLER, Helv. 37, 41 (1954).
- [3] E. PFAELER, Ber. deutsch. chem. Ges. 46, 1702 (1913).
- [4] S. GABRIEL & J. COLMAN, Ber. deutsch. chem. Ges. 42, 1243 (1909).
- [5] S. GABRIEL, Ber. deutsch. chem. Ges. 38, 630 (1905).
- [6] S. GABRIEL, Ber. deutsch. chem. Ges. 41, 242 (1908).
- [7] C. MANNICH & E. GANZ, Ber. deutsch. chem. Ges. 55, 3486 (1922).

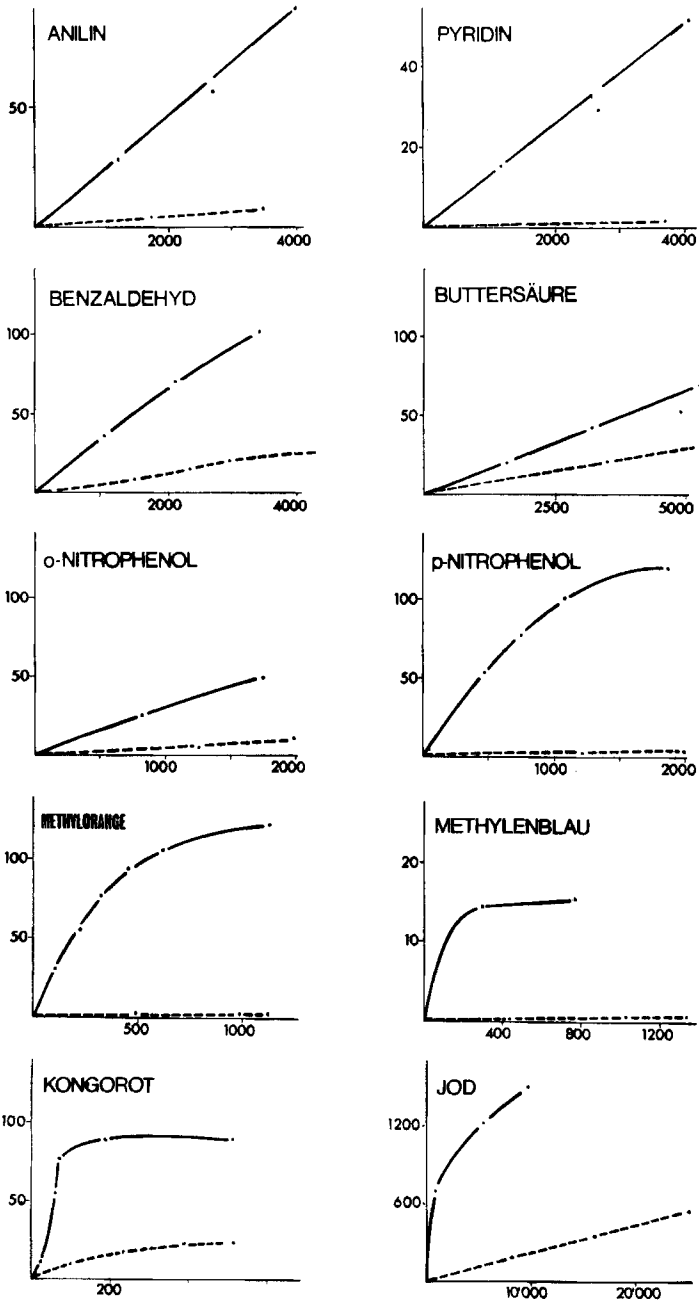
### 134. Harze mit Einschulshohlräumen von Cyclodextrin-Struktur<sup>1)</sup>

von J. Solms und R. H. Egli

(21. V. 65)

Gele mit Raumnetzstruktur ohne reaktionsfähige Gruppen erlangen zunehmende Bedeutung für Trennungsoptionen. So werden für spezifische Adsorptionsprozesse Molekularsiebe mit Zeolith- und verwandten kristallinen Strukturen [2], Hydrochinon-Formaldehyd-Harze mit spezifischen Eigenschaften [3] und Silicagele mit eingebautem «Formgedächtnis» [4] verwendet. Für chromatographische Trennungen finden ver-

<sup>1)</sup> Vorläufige Mitteilung siehe [1].



*Isothermen des Einschlussprozesses, bestimmt für 10 Verbindungen*

Ordinate: jeweils  $\mu\text{Mol}$  Substanz/g Harz; Abszisse: jeweils  $\mu\text{Mol}$  Substanz/l Lösung  
 — · — Harz mit Cyclodextrinstruktur; - - - - Epichlorhydrin-Dextran-Harz

netzte Polysaccharide vom Dextrantyp [5] und synthetische vernetzte Polymere [6] Anwendung. Im folgenden werden Herstellung und Eigenschaften eines neuen Harzes mit definierter räumlicher Struktur beschrieben, das durch Vernetzung von Cyclodextrinen mit Epichlorhydrin erhalten wird. Cyclodextrine sind Ringmolekeln bestehend aus 6–12 Glucoseresten in  $\alpha$ -1,4-glykosidischer Bindung, die einen Hohlraum enthalten, der ein ausgesprochenes Einschlussvermögen besitzt [7]. Die Einschlusseigenschaften variieren innerhalb der homologen Reihe mit der Anzahl Glucosereste in der Molekel und sind genau beschrieben worden [8]. Eine Mischung homologer Cyclodextrine mit 6, 7 und 8 Glucosemonomeren im Ring wurde in alkalischer Lösung mit Epichlorhydrin vernetzt, analog den bekannten Methoden für Dextran-Gele [5]. Es wurde ein stabiles Harz mit Glyceryl-Brücken erhalten mit einem Wasseraufnahmevermögen von 2,4 g/g Trockenmasse. Die Cyclodextrin-Struktur konnte auch am Harz durch Perjodsäureoxydation nachgewiesen werden; da keine freien Zucker-Endgruppen vorhanden sind, wird bei der Oxydation keine Ameisensäure freigesetzt. Das erhaltene Harz bildet mit verschiedenen Verbindungen in wässriger Lösung Einschlussverbindungen. Für 10 Verbindungen wurden die Isothermen des Einschlussprozesses bestimmt (s. Fig.). Um einen Maßstab für das Einschlussvermögen zu erhalten, wurden jeweils analoge Isothermen mit einem Epichlorhydrin-Dextran-Harz des Handels aufgenommen. Dieses Harz wurde unter ähnlichen Reaktionsbedingungen aus Dextran hergestellt; es besitzt also einen ähnlichen chemischen Aufbau, enthält aber keine Cyclodextrin-Bereiche.

Die Kurven illustrieren das ausgeprägte Vermögen des Cyclodextrin-Harzes, im Vergleich zum Dextran-Harz, Einschlussverbindungen zu bilden. Die Ergebnisse für die verschiedenen Verbindungen stimmen weitgehend überein mit den bekannten Einschlusseigenschaften der unvernetzten Cyclodextrine. Bemerkenswert ist das hohe Einschlussvermögen für Jod. Das unterschiedliche Einschlussverhalten von *p*-Nitrophenol und *o*-Nitrophenol zeigt den Einfluss sterischer Momente auf die Einschlussreaktion. Die grossen Molekeln Kongorot, Methylenblau und Methylorange werden besonders fest eingeschlossen, daher der starke Anstieg der Kurve und eine Inflektion, sobald alle aktiven Zentren besetzt sind. Das Harz gestattet, die spezifischen Eigenschaften der Cyclodextrine für verschiedenste Austauschoperationen einzusetzen. Es eignet sich nicht nur für «batch»-Versuche, sondern kann auch für Kolonnentrennungen nach Molekelgrösse und -Form verwendet werden.

**Experimentelles.** – 1. *Herstellung von Cyclodextrinen:* Die Herstellung von Cyclodextrinen erfolgte nach bekannten Methoden [9].

2. *Vernetzung mit Epichlorhydrin:* 35 g einer Mischung von Cyclodextrinen mit 6, 7 und 8 Glucoseresten im Ring werden in 15 ml Wasser unter Zusatz von 70 mg Na-Borhydrid gelöst und mit 37,5 g einer 50-proz. heissen NaOH-Lösung versetzt. Zur warmen Lösung gibt man 40 g Epichlorhydrin und rührt die Mischung heftig, bis sich eine stabile Emulsion bildet, die sich beim Stehen bei Raumtemperatur verfestigt. Der gebildete Block wird nach 15 Std. Stehen bei Raumtemperatur 5 Std. auf 50° erwärmt. Die Masse wird nun unter Aceton zerkleinert, mit Wasser und Aceton neutral gewaschen und getrocknet.

3. *Nachweis der Cyclodextrin-Struktur durch Perjodsäureoxydation:* Je 0,7 g Cyclodextrin-Harz und Dextran-Harz wurden in 20 ml einer 3-proz. Kochsalzlösung dispergiert und mit 20 ml 0,4M Na-Perjodat versetzt. Die Mischungen wurden bei 4° im Dunkeln gerührt. Zu verschiedenen Zeiten wurde in aliquoten Anteilen die freigesetzte Säure titriert [10]. Das Cyclodextrin-Harz setzte nach 50 Std. nur 0,03 mÄquiv. Ameisensäure frei, besitzt also noch eine intakte cyclische Struktur ohne freie Endgruppen. Das Dextran-Harz setzte unter gleichen Bedingungen 1,82 mÄquiv. Säure frei.

4. *Aufnahme der Isothermen*: Die Versuche wurden nach dem gewöhnlichen «batch»-Verfahren bei 20° durchgeführt. Dazu wurden je 0,5 g Cyclodextrin-Harz mit 20–100 ml von Lösungen verschiedener Konzentration an Benzaldehyd, Anilin, *p*- und *o*-Nitrophenol, Pyridin, Buttersäure, Jod-Jodkalium, Kongorot, Methylorange und Methylenblau in ERLÉNMEYER-Kolben 24 Std. geschüttelt. Kontrollen ergaben, dass nach dieser Zeit die Gleichgewichte immer eingestellt waren. Es wurde sodann ein aliquoter Teil der Lösung spektrophotometrisch im sichtbaren oder im UV. (BECKMAN-Spektrophotometer DB) analysiert. In Parallelansätzen wurden analoge Isothermen mit vernetztem Dextran-Harz Sephadex G-25, Lot No To 1062 M, der Firma PHARMACIA, Uppsala, aufgenommen. Zur graphischen Darstellung wurde der Anteil der Verbindung in der Harzphase in  $\mu\text{Mol/g}$  Harz gegen den Anteil in der wässrigen Phase in  $\mu\text{Mol/l}$  Aussenlösung aufgetragen.

Wir danken Herrn dipl. Ing. M. FLÜGE für die Bereitstellung der *Bacillus-macerans*-Kulturen für die Biosynthese der Cyclodextrine und für nützliche Diskussionen. Den Herren K. FLEURY und J. P. CORBAZ danken wir für geschickte experimentelle Mitarbeit.

#### SUMMARY

A mixture of alpha-, beta-, and gamma-cyclodextrins is cross-linked with epichlorhydrin in alkali, giving a stable resin with glyceryl bridges between the cyclodextrin units. The resin forms specific inclusion complexes with many compounds. Isotherms of this process have been determined in aqueous solutions with benzaldehyde, aniline, *p*- and *o*-nitrophenol, pyridine, butyric acid, iodine in potassium iodide, Congo red, methylorange, and methylene blue. For comparison isotherms have also been determined with the same substances for a commercial cross-linked dextran without inclusion properties. The data illustrate a considerable ability of the cyclodextrin resin to form inclusion compounds.

FORSCHUNGLABORATORIUM FÜR NESTLÉ-PRODUKTE  
Vevey

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. SOLMS & R. H. EGLI, Abstracts Sixth Intern. Congress of Biochemistry, New York 1964, II, 180.
- [2] R. M. BARRER, J. chem. Soc. 1948, 127; F. HELFFERICH, Ionenaustauscher, Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1959; S. B. HENDRICKS, Ind. Engng. Chemistry 37, 625 (1945).
- [3] A. YAMAMOTO, Agric. biol. Chemistry (Japan) 25, 744 (1961).
- [4] J. A. BERNHARD, J. Amer. chem. Soc. 74, 4946 (1952); R. CURTI & U. COLOMBO, *ibid.* 74, 3961 (1952); F. H. DICKEY, J. physic. Chemistry 59, 695 (1955).
- [5] PER FLODIN, Dextran Gels and their applications in gel filtration, Diss. University Uppsala 1962; J. PORATH, Advances Protein Chemistry 17, 209 (1962).
- [6] H. DETERMANN, Angew. Chem. 76, 635 (1964).
- [7] F. CRAMER, Einschlussverbindungen, Springer Verlag, Göttingen 1954; D. FRENCH, Advances Carbohydrate Chemistry 12, 189 (1957); A. O. PULLEY, Starch and Schardinger Dextrins, Diss. Iowa State University, Amcs, Iowa, 1962.
- [8] F. CRAMER & F. M. HENGLEIN, Chem. Ber. 90, 2561 (1957).
- [9] D. FRENCH in S. P. COLOWICK & N. O. KAPLAN, Methods in Enzymology, Academic Press Inc., New York 1955–1962, Bd. 3, S. 17, Bd. 5, S. 148; D. FRENCH, A. O. PULLEY & W. J. WHELAN, Stärke 15, 280 (1963).
- [10] A. O. POTTER & W. Z. HASSID, J. Amer. chem. Soc. 70, 3488 (1948); K. FREUDENBERG & F. CRAMER, Chem. Ber. 83, 296 (1950).