

ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

64. Jahrgang · Nr. 16 · Seite 437–464 · 21. August 1952

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

Einschlußverbindungen

Von Dr. FRIEDRICH CRAMER, Heidelberg
Chemisches Institut der Universität Heidelberg

In einem zusammenfassenden Bericht werden die Ergebnisse und Probleme dieses neuen Arbeitsgebietes dargestellt. Es werden behandelt die Harnstoff- und Thioharnstoff-Addukte, Dinitrodiphenyl-Addukte, Cyclodextrin-Addukte, Choleinsäuren, Clathrate, Gashydrate und die Inclusionsverbindungen makromolekularer Stoffe. Es wird an einigen Beispielen z.T. ausgehend von dem eigenen Arbeitsgebiet des Verfassers gezeigt, daß die Betrachtungsweise dieses Forschungszweiges für Biochemie und physikalische Chemie fruchtbare Anregungen zu geben in der Lage ist.

Geschichtliches

Die klassische organische Chemie kannte als chemische Bindung die Hauptvalenzbindung, also die Einfach- oder Doppelbindung zwischen dem Kohlenstoff und seinen Liganden. Wenn zwei organische Molekeln oder Atomgruppen sich miteinander verbinden, wird eine meist homöopolare Bindung errichtet.

Dieses Begriffssystem reichte um die Jahrhundertwende nicht mehr vollkommen aus, so etwa zur Beschreibung der Chinhydrone, der Ketonperchlorate, der Oxoniumsalze, der Verbindungen mit *s*-Trinitrobenzol u. a. m. Von Pfeiffer wurde damals der Begriff der organischen „Molekülverbindung“ geprägt, wonach es sich bei der Bildung derartiger Verbindungen um die Betätigung von Nebervalenzen oder Absättigung von „Restaffinitäten“ handelt. Nach unseren heutigen Vorstellungen kommen organische Molekülverbindungen durch Resonanzkräfte (Wasserstoffbrücken, π -Komplexe) oder elektrostatische Kräfte zustande.

Dieses bewundernswerte und großartige Schema war nun tatsächlich geeignet, die gesamte Zahl der bekannten organischen Verbindungen einleuchtend zu beschreiben. Es zeigten sich jedoch bald wieder Lücken. Der erste Einbruch geschah durch die Entdeckung der Choleinsäuren. Diese Verbindungsklasse blieb lange Zeit ein rätselhafter Außenseiter, bis in den letzten Jahren durch die Erforschung der Harnstoff-Addukte, der Hydrochinon-Verbindungen, der Cyclodextrin-Addukte u. a. der Zugang zu einer ganz neuen Verbindungsklasse eröffnet wurde, zur Klasse der Einschlußverbindungen. Allen diesen Verbindungen ist nämlich gemeinsam die Fähigkeit, andere Molekeln geeigneter Größe in die Hohlräume der eigenen Molekel oder des eigenen Gitters aufzunehmen und dort räumlich einzuschließen, also festzuhalten, aber nicht durch Haupt- oder Nebervalenzkräfte, sondern im wesentlichen durch räumliche „Vergatterung“. Daraus geht hervor, daß hier die beiden sich verbindenden Partner unter vollständig anderen Gesichtspunkten betrachtet werden müssen. Es kommt hier nicht auf funktionelle Gruppen und chemisches Reaktionsvermögen bei der Verbindungsbildung an. Die wesentlichen Voraussetzungen sind vielmehr

1) der einschließende Stoff muß Hohlräume aufweisen. Solche Hohlräume können entweder schon in der Molekel vorhanden sein, etwa bei großen Ringen, oder sie können sich im Kristallgitter des einschließenden Stoffes befinden. Das betreffende hohlraumhaltige Gitter braucht für sich nicht beständig zu sein, sondern kann sich in manchen Fällen erst durch Umschließen der Substanzen bilden.

2) muß der einzuschließende Stoff in den vorhandenen Hohlräumen genügend Platz finden können.

Methodisches

Eine solche Verbindungsklasse erfordert natürlich ihre eigenen Arbeitsmethoden. Es gilt ein großes Versuchsmaterial durchzuarbeiten, denn man kann nicht ohne weiteres voraussagen, wann Verbindungsbildung eintreten wird. Die Sicherheit, mit der man etwa darauf schließen kann, daß jede auch zur Zeit noch unbekannte Säure mit Alkohol einen Ester bildet, fehlt hier zunächst noch völlig. Über das räumliche Aufeinanderpassen kann man mit Hilfe von Kalotten-Atommodellen gewisse Voraussagen machen. Für die Untersuchung der Einschlußverbindungen ist neben den üblichen chemischen Methoden die Röntgenstrukturanalyse von besonderer Bedeutung. Sie allein ermöglicht es letzten Endes, mit Sicherheit das Vorhandensein eines einschließenden Hohlraumes zu beweisen und seine Größe zu bestimmen.

Kanaleinschlußverbindungen

Harnstoff-Addukte

Harnstoff vermag nach Bengen¹⁾ kristallisierte Additionsverbindungen mit *n*-Octylalkohol und anderen *n*-Paraffinderivaten zu bilden. Diese merkwürdigen Stoffe wurden von Schlenk²⁾ näher untersucht, der dann die Bedeutung dieser Addukte als Vertreter einer neuen Verbindungsklasse erkannt hat.

Beim Vermischen einer Harnstoff-Lösung in Methanol, etwa mit *n*-Octan, kristallisieren alsbald hexagonale Nadeln aus, die aus einem Mol Octan und 7 Mol Harnstoff bestehen.

¹⁾ H. Bengen, diese Ztschr. 63, 207 [1951].

²⁾ W. Schlenk jr., Liebigs Ann. Chem. 565, 204 [1949]; vgl. auch diese Ztschr. 62, 299 [1950] sowie den zusammenfassenden Beitrag in Fortschr. d. chem. Forschg. 2, 92 [1951].

Analoge Verbindungen erhält man mit allen n-Paraffinen von C_6 an, weiterhin mit den n-Fettsäuren von der Butter-säure an, mit deren Estern, mit n-Fettalkoholen, Ketonen, halogenierten Kohlenwasserstoffen und vielen anderen mehr. Verzweigte Kohlenwasserstoffe werden, je nach Verzweigungsgrad wenig oder gar nicht eingelagert. Harnstoff kristallisiert normalerweise tetragonal. Die Addukte, die bei Gegenwart von Kohlenwasserstoffen auskristallisieren, weisen jedoch hexagonale Kristallstruktur auf. Die genaue Röntgenstrukturuntersuchung (Hermann in³) zeigt, daß im Gitter des hexagonalen Harnstoffes kanalartige Hohlräume vorhanden sind, in denen die Kohlenwasserstoffe Platz finden.

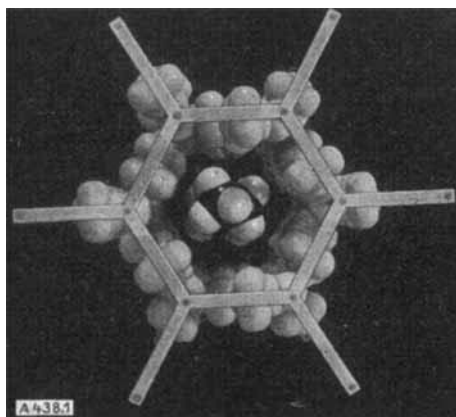


Bild 1
n-Octan-Harnstoff in Richtung der C-Achse nach Schlenk²)

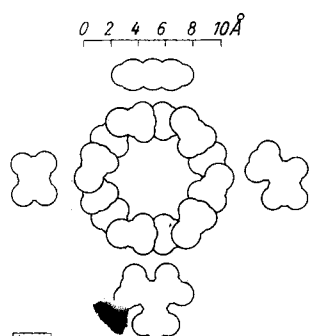


Bild 2
Querschnitt des Gitterhohlraumes und der Molekeln n-Octan, Benzol, 3-Methylheptan und 2,2,4-Trimethylpentan nach Schlenk²)

Der Durchmesser des Kanals beträgt rund 5 Å und vermag einer n-Paraffin-Kette bequem Platz zu bieten. Mehrere Verzweigungen durch Methyl-Gruppen machen die Molekel aber so dick, daß sie im Lumen des Kanals keinen Platz mehr hat. Die in Bild 2 gezeigten Verhältnisse, die die Größen der einzelnen Molekeln deutlich werden lassen, finden ihren vollständigen Niederschlag im experimentellen Verhalten: n-

Octan-Harnstoff bildet sich sehr leicht, Kohlenwasserstoffe mit einer Methyl-Verzweigung oder einem Benzol-Ring können aus konzentrierten Lösungen auch noch Harnstoff-Addukte bilden, während mehrfach verzweigte Kohlenwasserstoffe überhaupt nicht mehr zur Harnstoff-Adduktbildung befähigt sind. Die Molverhältnisse der Harnstoff-Addukte entsprechen ebenfalls vollkommen den räumlichen Gegebenheiten des Kanals. Der Harnstoff umgibt so viel von der Fremdmolekel, daß der hexagonale Gitterhohlraum vollständig ausgefüllt ist, wobei ein Abstand der Molekelenden bei Paraffinen von 2,4 Å eingehalten wird. Da hier nur räumliche Gegebenheiten für die Menge des eingeschlossenen Kohlenwasserstoffes maßgebend sind, erhält man bei diesen Verbindungen nicht-ganzzahlige Molverhältnisse.

Die Bildung der Harnstoff-Addukte ist mit einer positiven Wärmetönung verbunden. Man kann aus den experimentellen Daten Inkremente der Anlagerungswärme

für Methylen-, OH- usw. -Gruppen errechnen und so die Anlagerungswärme für noch nicht bekannte Harnstoff-Addukte vorausberechnen. Besonders hoch ist die frei werdende Energie bei der Bildung von Carbonsäure oder Dicarbonsäure-Addukten. Diese Tatsache weist bereits

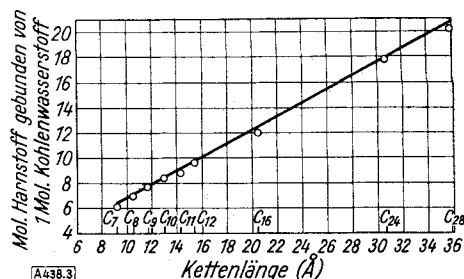


Bild 3
Paraffin-Harnstoff-Addukte
Abhängigkeit der Zusammensetzung von der Kettenlänge nach Schlenk²)

darauf hin, daß man es nicht allein oder ausschließlich mit einer bloßen Ausfüllung des Hohlraumes zu tun hat, sondern daß doch *van der Waalsche* Kräfte zwischen der Gastmolekel und den Wirtsmolekeln wirksam sind. Das ist bei der nahen räumlichen Berührung freilich auch zu erwarten. Wir werden später bei anderen Addukten noch finden, daß diese Kräfte recht beträchtliche Größen erreichen können und in gewissen Fällen sehr bedeutungsvoll sind.

Die Dissoziation der Harnstoff-Addukte ist für die Verbindungen mit verschiedenen Addenden recht verschieden. Addukte mit flüchtigen Komponenten zersetzen sich schon langsam bei Zimmertemperatur, Cetan-Harnstoff dagegen ist vollkommen beständig. Beim Erwärmen tritt vor Erreichen eines definierten Schmelzpunktes Dissoziation ein. In Lösungsmitteln bilden sich meist Gleichgewichte aus. Ein Mol Heptan-Addukt dissoziiert in Benzol praktisch vollkommen in die Komponenten, ein Mol Cetan-Addukt dagegen nur etwa zu 3%.

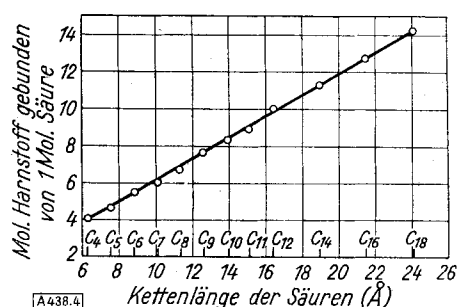


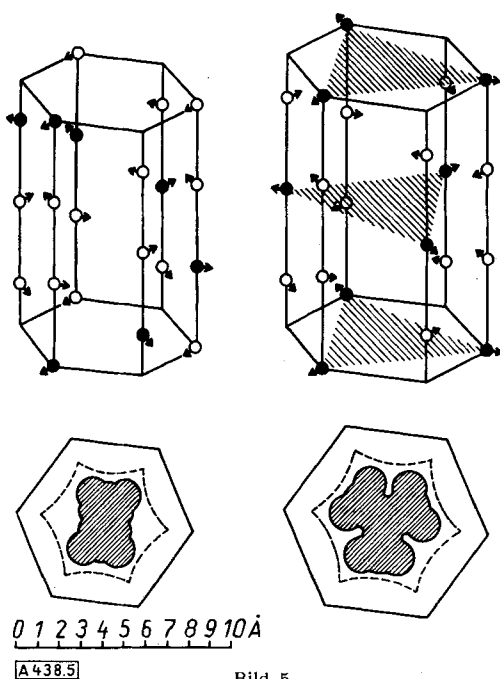
Bild 4
Carbonsäure-Harnstoff-Addukte
Abhängigkeit der Zusammensetzung von der Kettenlänge nach Schlenk²)

Die Fähigkeit nur der n-Paraffine, mit Harnstoff zum Addukt zusammenzutreten, kann man zur Trennung von geradkettigen und verzweigten Kohlenwasserstoffen verwenden. Allerdings hat man hierbei zu berücksichtigen, daß bei Gegenwart von leicht Addukt bildenden Stoffen auch solche in das Addukt mit eingeschleppt werden, die für sich kein Addukt zu bilden in der Lage sind. Gut Addukt bildende Stoffe wirken als Schlep-per oder Mitnehmer. Deshalb ist eine auf diesem Prinzip beruhende Trennung in den seltensten Fällen in der ersten Stufe vollständig. Man kann aber auch gewisse sterische Fragen mit Hilfe von Harnstoff klären. So gibt die „cis“-9,10-Dioxy-stearinsäure aus Elaidinsäure ein

Harnstoff-Addukt, die entsprechende „trans“-Säure aus Ölsäure dagegen nicht³⁾. Die zum Teil als Basis für Kunststoffe verwendeten Vinylester höherer Fettsäuren vermögen glatt Harnstoff-Addukte zu bilden. Man kann dies zur Trennung der geradkettigen Ester von verzweigten, aber auch zur Rückgewinnung des nach der Polymerisation übriggebliebenen Monomeren verwenden⁴⁾. Die Trennung der verzweigten Paraffine beginnt sich offenbar allmählich in der Technik zu bewähren⁵⁾.

Thioharnstoff

Die von *Angla*⁶⁾ gefundenen und von *Schlenk*⁷⁾ untersuchten und aufgeklärten Thioharnstoff-Addukte sind grundsätzlich in der gleichen Weise aufgebaut. Nach *C. Hermann*^{7a)} existiert ein konstantes Grundgitter, in welches die verschiedensten Fremdmolekeln eingelagert werden. Dieses Gitter ist dem des hexagonalen Harnstoffes sehr ähnlich, weist aber einen etwas größeren Kanaldurchmesser auf. Bild 5 zeigt diese Verhältnisse deutlich.

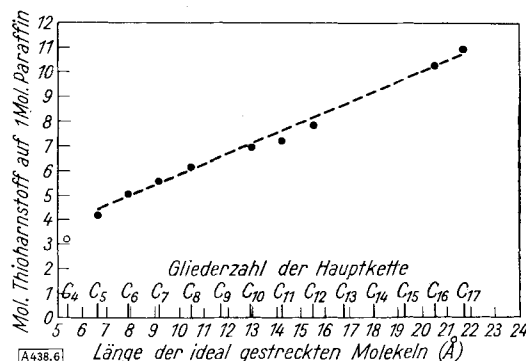


Man sieht ohne weiteres, daß z. B. Trimethylpentan, aber auch Cyclopentan und Dekalin noch hineinpassen. Das beim Aufbau jedes beliebigen Gitters waltende Prinzip der maximalen Raumnutzung bzw. der dichtesten Packung bringt es nun mit sich, daß keine n-Paraffine eingelagert werden. In einem solchen Falle würde ja ein nicht ausgefüllter Hohlraum entstehen, weil der Kanalquerschnitt von den dünnen n-Paraffin-Ketten nicht erfüllt werden kann. Eine solche Verbindung ist energetisch nicht begünstigt und daher instabil.

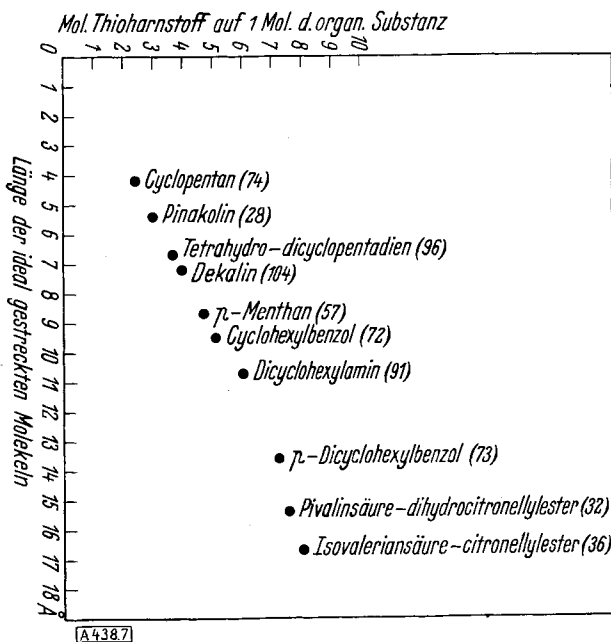
Über die Molverhältnisse der Thioharnstoff-Addukte mit verzweigten Paraffinen gilt das bei den Harnstoff-Addukten mit n-Paraffinen Gesagte.

Der Gitterhohlraum der Harnstoff-Addukte ist relativ homogen in seinen Begrenzungen, man kann das in ihm befindliche periodische Kraftfeld, das durch das ab-

wechselnde Vorhandensein von CO- und NH₂-Gruppen hervorgerufen wird, praktisch als homogen betrachten. Dies ergibt sich aus den durch die röntgenographische Strukturanalyse gewonnenen Kenntnisse über die Anordnung der einzelnen Harnstoff-Molekeln. Anders dagegen



beim Thioharnstoff. Hier liegen die Molekeln, die dem Inneren des Hohlraumes das Schwefelatom zukehren, zu je dreien in horizontalen Ebenen, die 6,25 Å in Richtung c auseinanderliegen. Diese Ebenen sind in Bild 5 schraffiert eingezeichnet. Dieser Diskontinuität in der geometrischen Anordnung der Molekeln entspricht selbstverständlich eine gleiche periodische Änderung des Potentialfeldes in Richtung c. Diese kraftfeldmäßige Diskontinuität in den Hohlräumen des Grundgitters der Thioharnstoff-Addukte wirkt sich in bestimmten Fällen in einer „anormalen“ Zusammensetzung der Addukte aus: Die Addukte mit ω, ω' -Dicyclohexylparaffinen zeigen nämlich keinen stetigen Anstieg des Molverhältnisses mit wachsender Paraffin-Kettenlänge. Bei 6 und 9 Mol Thioharnstoff auf 1 Mol Paraffin bleibt der Wert stehen (vgl. Bild 8).



Das kann man mit *Schlenk* auf folgende Weise erklären: Äquipotentialflächen mit dem Abstand 6,25 Å stellen Zonen maximaler Attraktion dar. Auf einen solchen Abstand fallen aber im Gitter 3 Molekeln Thioharnstoff. Molekeln

³⁾ D. Swern, L. P. Witnauer, H. B. Knight, J. Amer. Chem. Soc. 74, 1655 [1952].
⁴⁾ D. Swern, W. S. Port, ebenda 74, 1738 [1952].
⁵⁾ W. A. Bailey, R. A. Bannerot, L. C. Fetterly, u. A. G. Smith, Ind. Engng. Chem. 43, 2125 [1951].
⁶⁾ B. Angla, C. r. heb. Séances Acad. Sci. 224, 402 [1947].
⁷⁾ W. Schlenk jr., Liebigs Ann. Chem. 573, 142 [1951].
^{7a)} C. Hermann u. A. V. Lenné, Naturwiss. 39, 234 [1952].

wie die Dicyclohexyl-paraffine, die ja dicke und dünne Stellen haben, werden nun mit ihren dicken Stellen die Zonen maximaler Attraktion aufsuchen, auf diese Weise wird ja mehr Energie gewonnen. Diese Stoffe liegen also nicht frei im Kanal, sondern sind an bestimmten Stellen fixiert. Beim Dicyclohexyl-methan entspricht die Erfüllung der Kanalstrecke von $12,5 \text{ \AA} = 6$ Thioharnstoff der ideal gestreckten Gestalt der Molekel. Daß Dicyclohexyl-äthan- und -propan mit der gleichen Kanalstrecke auskommen, läßt sich ohne Schwierigkeiten durch Zusammenschieben der Paraffin-Kette erklären, denn im Gegensatz zum Harnstoff ist ja beim Thioharnstoff Platz dafür vorhanden. Erst beim -butan wird es auch dafür zu eng. Der eine Cyclohexyl-Rest muß seinen Platz maximaler Attraktion aufgeben, das Molverhältnis steigt wieder so lange, bis der Cyclohexyl-Rest erneut eine Stelle maximaler Attraktion erreichen kann, nämlich bei $18,75 \text{ \AA} = 9$ Thioharnstoff.

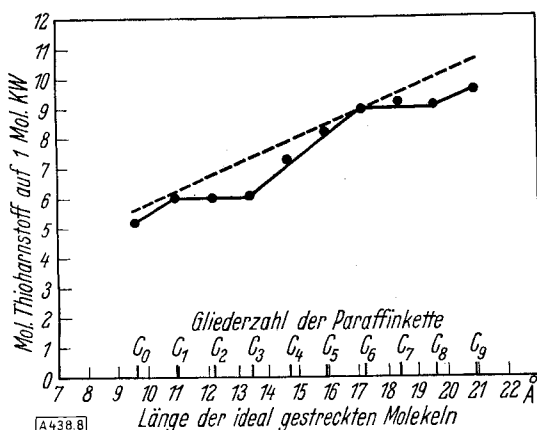


Bild 8

Unstetigkeit des Molverhältnisses bei ω , ω' -Dicyclohexyl-paraffinen, nach Schlenk⁷⁾

Man könnte sich auch denken, daß die eingeschlossenen Molekeln den energetischen Verhältnissen in der Weise gerecht werden, daß so lange Lücken bestehen bleiben, bis sich die Paraffin-Kette mit ihrer dicken Stelle an einer Stelle maximaler Attraktion festsetzen kann, also nicht durch Zusammenschieben, sondern durch Aussparen. Dieser Mechanismus ist indes beim Thioharnstoff nicht in Tätigkeit, sondern wird bei dem nächsten zu besprechenden Vertreter der Kanaleinschlußverbindungen verwirklicht, bei den

Choleinsäuren

Wie erwähnt, sind die Choleinsäuren die am längsten bekannten Einschlußverbindungen. Sie wurden 1916 von H. Wieland⁸⁾ entdeckt und in der bekannten Arbeit „Die Choleinsäure als Typus“ beschrieben. Das Versuchsmaterial über diese Verbindungsklasse ist im Laufe der Jahre sehr angewachsen, und sie dürfte der am besten untersuchte Vertreter der Einschlußverbindungen sein.

Desoxycholsäure (3α - 12α -Dioxycholsäure), die für sich allein nur sehr schlecht kristallisiert, vermag mit Fettsäuren, das wurde zunächst entdeckt, aber auch mit zahlreichen anderen Stoffen zu gut kristallisierten Addukten zusammenzutreten. Als Verbindungspartner sind geeignet sowohl Paraffine und Paraffin-Derivate als auch dickere Kohlenwasserstoffe, Xylol, Naphthalin, weiterhin Benzaldehyd, Benzoesäure, Phenol, Campher, Cholesterin und viele andere. Die verschiedenen Choleinsäuren haben alle

das gleiche Grundgitter mit der Elementarzelle $25,8 \times 13,5 \times 7,23 \text{ \AA}$. Der Befund zwingt auch hier wieder zu der Annahme, daß im Gitter vorhandene Hohlräume für die Adduktbildung verantwortlich gemacht werden müssen. Nach Kratky und Giacomello⁹⁾ sind die Desoxycholsäure-Molekeln so angeordnet, daß kanalförmige Hohlräume zwischen den halbrunden Molekeln freibleiben. Das Ergebnis der Fourier-Analyse zeigt Bild 9.

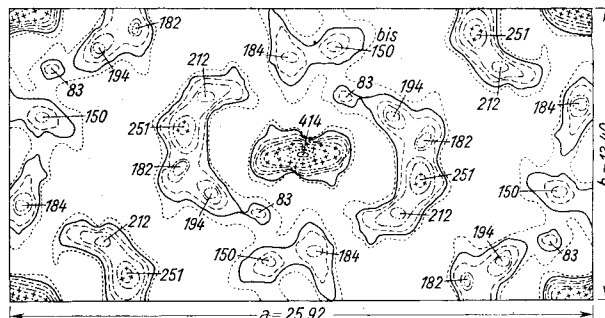


Bild 9

Fourier-Analyse der Fettsäure-Choleinsäure nach V. Caglioti und G. Giacomello¹⁰⁾

Das Bild gibt die Projektion längs der C-Achse. Um die im Zentrum befindliche Fettsäure sind 2 Molekeln Desoxycholsäure herumgelegt. Man blickt in Richtung der Fettsäurekette auf die Kanten der Desoxycholsäure. Die Maxima 212, 251, 182, 194, 83, 150 und 184 gehören zu einer Molekel, 150 stellt die Carboxyl-Gruppe dar. Die Identitätsperiode in Richtung der C-Achse ist $7,22 \text{ \AA}$ lang. Auf einer Kanalstrecke von $7,22 \text{ \AA}$ befinden sich zwei Molekeln Desoxycholsäure mit einer Ebene maximaler Feldstärke bzw. Attraktion, auf der doppelten Strecke vier Molekeln mit zwei Ebenen maximaler Attraktion und so fort. Auf diese Weise erklärt sich ein stets geradzahliges Molverhältnis. Ein Mol Önanthsäure (C_7) benötigt $12,57 \text{ \AA}$ Kanalstrecke, der Raum bis zur nächsten Identitätsperiode, $14,44 \text{ \AA}$, bleibt leer. Es entfallen daher vier Mol Desoxycholsäure auf ein Mol Önanthsäure. Bei Caprylsäure (C_8) beträgt die beanspruchte Länge $13,83 \text{ \AA}$, auch hier kommt man also mit vier Wirtmolekeln aus. Die für Pelargonsäure (C_9) nötige Länge ist mit $15,07 \text{ \AA}$ um einiges länger als zwei Identitätsperioden, das Molverhältnis macht einen Sprung, es werden mithin sechs Wirtmolekeln zum Einschließen benötigt. Diese Überlegungen gestatten eine genaue Voraussage der Molverhältnisse bei den Fettsäure-Choleinsäuren bis 20 C-Atomen. Der bis dahin gefundene experimentelle Wert von 1 zu 8 wird dann nicht mehr überschritten. Vielleicht treten hier auch Zusammenschiebemechanismen wie beim Thioharnstoff auf (Schlenk⁷⁾). Die Molverhältnisse zeigt Bild 10.

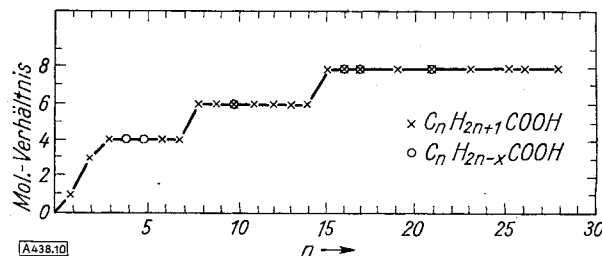


Bild 10

Molverhältnisse bei Fettsäure-Choleinsäuren nach H. Rheinboldt^{11,12)}

⁹⁾ O. Kratky, G. Giacomello, Mh. Chemie 69, 427 [1936].

¹⁰⁾ V. Caglioti, G. Giacomello, Gaz. Chim. Ital. 69, 245 [1939].

¹¹⁾ H. Rheinboldt, Liebigs Ann. Chem. 451, 258 [1927].

¹²⁾ H. Rheinboldt, ebenda 473, 253 [1929].

Zweierlei verdient noch Erwähnung; das ist die Fähigkeit der Desoxycholsäure, aus Racematen einzelner Antipoden bevorzugt einzulagern (Sobotka¹³), und die zunächst recht merkwürdige Erscheinung, daß enolisierbare Verbindungen sich im Einschlußkanal in der Regel zu 100% enolisiert befinden¹⁴). Von beidem wird noch weiter unten zu sprechen sein.

4,4'-Dinitrodiphenyl

Organische Nitro-Verbindungen wie etwa in ausgeprägtem Maße s-Trinitrobenzol vermögen mit zahlreichen Stoffen zu Molekelverbindungen zusammenzutreten. Es handelt sich aber hierbei meist um Molekelverbindungen im Pfeifferschen Sinne mit dem Molverhältnis 1:1 oder 1:2. 4,4'-Dinitrodiphenyl bildet aber auch Addukte 5:1 (mit 4,4'-Diacetoxydiphenyl), 7:2 (mit Dimethoxydiphenyl) und andere. Die Fourier-Analyse der kristallisierten Additionsverbindungen zeigte, daß hier ebenfalls Kanäle den Kristall durchlaufen¹⁵).

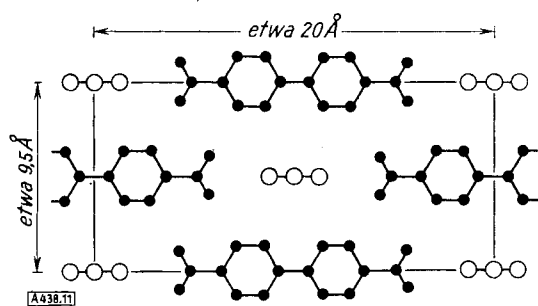


Bild 11

Idealisiertes Strukturbild der 4,4'-Dinitrodiphenyl-Addukte nach Rapson und Mitarbeitern¹⁶)

Wenn man mehrere Schichten der in Bild 11 gezeigten Art aufeinanderlegt, ergeben sich Kanäle, die übrigens, wie die genauere Strukturanalyse zeigt, geknickt sind, so daß die Gastmolekeln nicht genau auf einer Achse liegen. Als Addenden sind bisher nur Diphenyl-Derivate untersucht worden. Auch bei den Dinitrodiphenyl-Addukten treten sicher Wechselwirkungen zwischen den Wirt- und Gastmolekeln auf, denn es zeigen sich charakteristische Änderungen der Farben der Einzelverbindungen gegenüber den Farben der einzelnen Komponenten. Auch die Ganzzahligkeit der Molverhältnisse erfordert nach den obigen Überlegungen solche Wechselwirkungen. Allerdings beträgt die Entfernung zwischen den Partnern an keiner Stelle weniger als 3 Å, so daß nur weitreichende Kräfte in Frage kommen.

Cyclodextrine

Beim Abbau der Stärke mit der Amylase des *Bacillus macerans* erhält man gut kristallisierende Oligosaccharide (Scharfing 1902). Von Freudenberg wurde gezeigt, daß es sich bei den drei aufgefundenen Dextrinen um ringförmige Verbindungen mit ausschließlich Maltose-Bindung aus 6, 7 und 8 Glucose-Einheiten handelt¹⁶).

Die Cyclodextrine zeigen die Fähigkeit, mit zahlreichen organischen Stoffen zu unlöslichen Additionsverbindungen zusammenzutreten. Diese Eigenschaft ist um so merkwürdiger, als gerade besonders lipophile Molekeln mit den ausgesprochen hydrophilen Dextrinen zu unlöslichen Addukten zusammentreten. Die Addukte bilden sich im all-

gemeinen einfach beim Zusammengehen der Komponenten und dissoziieren in wäßriger Suspension etwa bei 60–70°. In festem Zustande sind sie zum Teil noch bei 100° im Vakuum beständig¹⁷). Nach Sicherstellung des Makroringcharakters dieser Oligosaccharide wurde alsbald von Freudenberg vermutet, daß die Fremdmolekeln in den Hohlraum

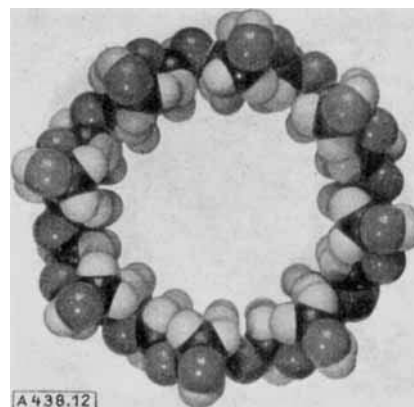


Bild 12

Molekelmodell des γ-Dextrins (Cyclooctaglukan) nach Freudenberg¹⁶)

in der Mitte des Ringes hineinschlüpfen und dort festgehalten werden. Tatsächlich konnte gefunden werden, daß die Elementarzellen der Dextrine und ihrer Addukte sich nicht unterscheiden (Cramer). Für die Bildung der Addukte wird also kein zusätzlicher Raum beansprucht, und dies bei einer Aufnahme von Fremdmolekeln bis zu 30 Gewichtsprozent. Das bedeutet aber, daß die Fremdmolekeln in bereits vorhandenen Hohlräumen untergebracht werden können. Als solche bieten sich natürlich dringend die beträchtlichen Innenräume der Ringe an. Die Ringe legen sich im Kristallgitter höchstwahrscheinlich geldrollenartig aufeinander, so daß Kanäle gebildet werden, die auch die Einlagerung von langkettigen Molekeln ermöglichen, also etwa von Paraffin-Ketten. Bei den Harnstoff-Addukten bildet sich das röhrenhaltige hexagonale Gitter nur aus, wenn einlagerungsfähige Komponenten angeboten werden. Im Falle der Cyclodextrine sind die Hohlräume von vornherein vorhanden, es handelt sich hier nicht um Gitter-, sondern um Molekelhohlräume. Das Gitter der Cyclodextrin-Addukte ist deshalb auch bei nicht voller Besetzung stabil, der Normalzustand sind hier leere bzw. mit Wasser gefüllte Löcher. Es können deshalb in die Cyclodextrine Fremdmolekeln vom Wert 0 bis zu einem Maximalwert eingelagert werden, der durch die räumlichen Verhältnisse des Hohlraumes begrenzt ist. Es gilt also bei den Cyclodextrin-Addukten nicht mehr das Gesetz der konstanten Proportionen, das wir in den bisher behandelten Fällen stets noch gültig gefunden hatten. Es drängt sich hier die Frage auf, ob man derartige Addukte noch als Verbindungen bezeichnen darf.

Die einzelnen Dextrine verhalten sich nicht vollkommen gleichartig. Der 6-Ring (= α-Dextrin, Cyclohexaglukan) mit einem Kanaldurchmesser von 6 Å vermag nur kleinere Molekeln bis zur Größe eines räumlich nur wenig substituierten Benzolkernes einzulagern. Der 7-Ring (= β-Dextrin, Cycloheptaglukan, Hohlraumdurchmesser 7,5 Å) bildet Einschlußverbindungen auch noch mit Naphthalin-Derivaten, der 8-Ring (= γ-Dextrin, Cyclooctaglukan, Hohlraumdurchmesser 9–10 Å) neigt nur noch wenig zur Bildung von Einschlußverbindungen; sein Hohlraum ist für die meisten organischen Verbindungen schon zu groß.

¹⁷) F. Cramer, Dissert. Heidelberg 1949.

¹³) H. Sobotka u. A. Goldberg, Biochemic. J. 26, 905 [1932].

¹⁴) H. Sobotka u. S. Kahn, ebenda 26, 898 [1932].

¹⁵) W. S. Rapson, D. H. Souder, u. E. Theil-Stewart, J. chem. Soc. [London] 1946, 1110; dieselben, Proc. Roy. Soc. 188, 31 [1946]; 190, 508 [1947].

¹⁶) K. Freudenberg u. F. Cramer, Chem. Ber. 83, 296 [1950].

Man hat in den drei Cyclodextrinen hier den außerordentlich günstigen Fall einer strengen „homologen Reihe“ von Hohlräumen, der natürlich besondere Möglichkeiten des Studiums der bei Einschlußverbindungen waltenden Gesetzmäßigkeiten bietet. Besonders interessant ist das Verhalten der drei Substanzen gegenüber Jod: α -Dextrin bildet ein blaues Addukt, das letzten Endes den Schlüssel zum Verständnis der Jodstärkereaktion bot (Cramer), β -Dextrin liefert ein braunes Jodaddukt und γ -Dextrin vermag kein Jod einzulagern. Hierauf wird in einem besonderen Abschnitt eingegangen. Zur Einlagerung und Bildung unlöslicher Stoffe sind fast alle lipophilen Stoffe geeignet, die sich mit den Cyclodextrinen zusammenbringen lassen. Der Grund dafür, daß gerade die lipophilen Verbindungen Addukte bilden, kann der sein, daß der innere Hohlraum durch einen Kranz von Wasserstoff-Atomen begrenzt wird (vgl. Bild 12). Wahrscheinlicher aber ist der bei den Gashydraten (s. unten) angeführte Grund.

Mit Hilfe von Cyclodextrinen kann man Racemate teilweise in optische Antipoden zerlegen¹⁸⁾, und zwar gelang es, Mandelsäureester zu 0,5%, Phenyl-chloressigester zu 5% und Phenyl-bromessigester zu 16% optisch aktiv zu erhalten.

Einschlußverbindungen in Lösungen

Es liegt im Wesen der Gittereinschlußverbindungen, daß durch den Lösungsvorgang die Komponenten gespalten werden, da ja dann das einschließende Gitter zerfällt. Aber schon bei den Choleinsäuren zeigt sich eine gewisse Wechselwirkung auch noch im gelösten Zustande, wäßrige Lösungen von desoxycholsaurem Natrium vermögen bekanntlich zahlreiche fettlösliche Stoffe in wäßriger Lösung zu halten. Von Kratky⁹⁾ wurde vermutet, daß die Verbindungen in Lösung analog gebaut seien. Es kann sich indes auch im Falle des desoxycholsauren Natriums um eine Art Seifenwirkung handeln. Der Harnstoff scheint mit Buttersäure und Valeriansäure auch schon in Lösung in Wechselwirkung zu treten³⁾. Die Cyclodextrine behalten jedoch auch in Lösung ihren Hohlraum bei, und es konnte tatsächlich gezeigt werden, daß die Cyclodextrine auch in Lösung Gastmolekeln festhalten¹⁹⁾. Jod wird bei Gegenwart von α -Dextrin in wäßriger Lösung „verschluckt“, es ist mit Stärke und durch potentiometrische Titration nicht mehr nachweisbar (vgl. blaue Jodfarben). In Lösungen der Cyclodextrine zeigen zahlreiche Farbstoffe charakteristische Änderungen ihrer Absorptionen, die nur so gedeutet werden können, daß die Farbstoffe auch schon in Lösung im Dextrinhohlraum liegen.

Käfigeinschlußverbindungen

Bei den bisher behandelten Verbindungen handelte es sich durchweg um Stoffe, die andere in einen Kanal einlagern. Es sind aber auch Fälle verwirklicht, in denen die Gastmolekel allseitig umschlossen wird.

Hydrochinon-Clathrate²⁰⁾

Beim Umkristallisieren aus Methanol fällt Hydrochinon in einer als β -Hydrochinon bezeichneten Modifikation an. Wie Powell²¹⁾ fand, handelt es sich hierbei um eine Additionsverbindung, die, analog dem Hydrochinon H_2S - und SO_2 -Addukt, eine Molekel Fremdstoff auf drei Molekeln

Hydrochinon enthält. Die Fourier-Analyse zeigt ein dreidimensionales Netzwerk mit 7,5% Hohlräumen. Die schematische Darstellung von Bild 13 zeigt das Gitter dieser Verbindung, wobei nur im oberen Teil die Hydrochinon-Reste vollständig eingezeichnet sind, im übrigen bedeuten die langen Striche je einen Benzolkern, die Sauerstoff-Atome von je sechs Hydrochinon-Molekeln liegen in der Ebene eines Sechsecks und sind durch Wasserstoff-Brücken verknüpft.

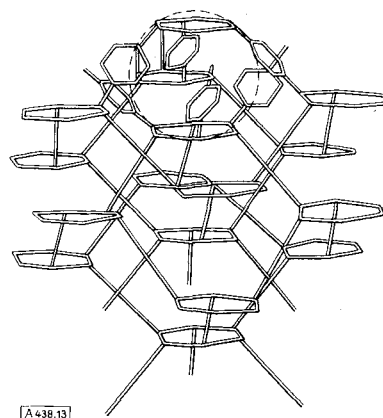


Bild 13

Grundgitter des β -Hydrochinons, schematisiert nach Palin u. Powell²¹⁾

Die auf den ersten Blick etwas unübersichtliche Struktur läßt Hohlräume frei, die schematisch in Bild 14 dargestellt sind. Als Gastmolekeln kommen HCl , HBr , SO_2 , HS_2 , Acetylen, Methanol und andere kleine Molekeln in Betracht, auch eine Einschlußverbindung mit Argon ist erhalten worden. Bei Einlagerung des etwas lang gestreckten Acetonitrils erleidet das Gitter eine Verzerrung, indem die C-Achse etwas gedehnt und die A-Achse verkürzt wird (Bild 14). Das Molverhältnis kann bei den Clathraten auch wie bei den Cyclodextrin-Addukten unterschritten werden, d. h. das Gitter ist auch mit leeren Hohlräumen beständig, bildet sich allerdings recht schwierig.

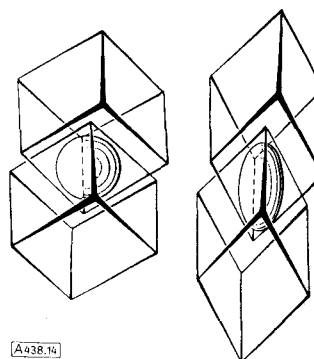


Bild 14

Schema des normalen und des gedehnten Hohlraumes von Hydrochinon-Addukten nach Powell²¹⁾

Gashydrate

Viele Gase vermögen mit Wasser bei tieferen Temperaturen als „Hydrate“ auszukristallisieren. Die bekanntesten Vertreter dieser Reihe sind wohl die Edalgashydrate und das Hydrat des Chlors und Broms. Die Natur dieser „Nebervalenzverbindungen“ blieb lange Zeit rätselhaft, zumal äußerst verschiedene Stoffe zur „Hydratbildung“ befähigt sind, auch ausgesprochen lipophile wie Chloroform und andere. Die Röntgenstrukturuntersuchung von v. Stackelberg²²⁾ ergab nun das Vorliegen eines Hohlräume ent-

¹⁸⁾ F. Cramer, diese Ztschr. 64, 136 [1952].

¹⁹⁾ F. Cramer, Chem. Ber. 84, 851 [1951]; Naturwiss. 38, 188 [1951].

²⁰⁾ Von griech. $\kappa\lambda\eta\delta\rho\upsilon\varsigma$ = Schloss bzw. lat. clat(h)ratus = vergittert.

²¹⁾ D. E. Palin, H. M. Powell, J. Chem. Soc. [London] 1947, 208; 1948, 816.

²²⁾ M. v. Stackelberg, Naturwiss. 36, 327, 359 [1949]. M. v. Stackelberg u. H. R. Müller, ebenda, 38, 456 [1951]; 39, 20 [1952].

haltenden Wasser-Grundgitters. Es existieren 2 Modifikationen der Hydrate, die „Gashydrate“ im engeren Sinne sind Hydrate kleinerer Molekeln, von denen 8 in der Elementarzelle von 46 Wassermolekeln umgeben werden; die „Flüssigkeitshydrate“ enthalten in der Elementarzelle 136 Wassermolekeln und 24 Hohlräume, von denen 8 größer und 16 kleiner sind. Die Fähigkeit zur Hydratbildung und das Molverhältnis hängt auch hier von der Größe der Gastmolekeln ab und

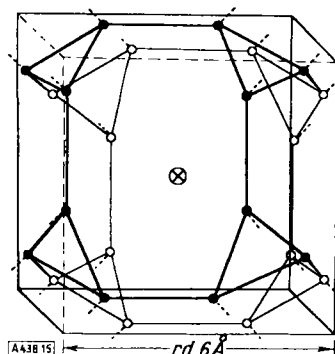


Bild 15. Hohlraum erster Art der Gashydrate. Die 24 H_2O -Molekeln liegen auf der Oberfläche eines Würfels; nach v. Stackelberg²²⁾. Der Aufbau der Elementarzelle ist in den neueren Arbeiten v. Stackelberg etwas modifiziert (vgl. Naturwiss. 39, 20 [1952])

wird am besten im Diagramm des Bildes 16 deutlich. Auch bei den Gashydraten ist eine nur teilweise Besetzung der Hohlräume möglich. Vom Chloroformhydrat, das nach dem v. Stackelbergschen Strukturbild halb aufgefüllte Hohlräume enthält, ist schon lange bekannt, daß es entgegen allen Erfahrungen über Dissoziationsverhältnisse zerdrückbar ist, d. h. durch Druck wird die Zersetzungstemperatur stark herabgesetzt.

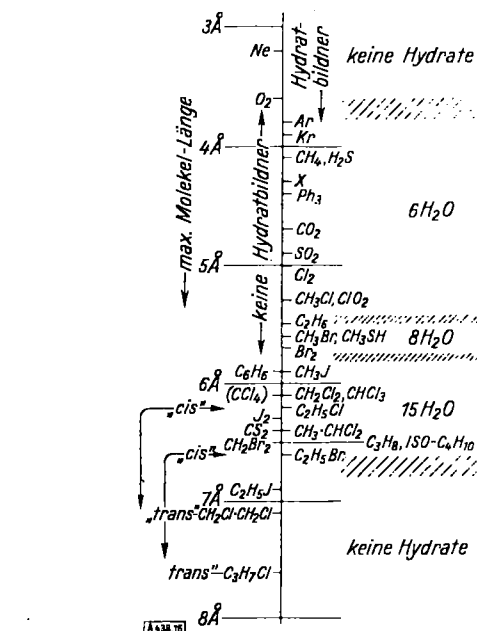


Bild 16. Hydratbildung und Molekülgröße; nach v. Stackelberg²²⁾

Offenbar wird durch Bildung von H_3O^+ -Ionen, aber auch schon durch Attraktionskräfte zwischen Wasser und Gastmolekel der geregelte Aufbau eines Einschlußgitters verhindert. Es sind also auch hier gerade die lipophilen Stoffe, die eingelagert werden, ähnlich wie bei den Cyclodextrinen. Vielleicht sind auch bei den Cyclodextrinen die gleichen Gründe maßgebend: Die OH-Gruppen der Glucose-Reste treten mit den hydrophilen Stoffen wenig-

stens locker zusammen und verhindern so ein geregeltes Aufeinandertürmen der Dextrin-Ringe zu einem kanalhaltigen Kristall.

Dicyano-ammin-benzol-nickel

Bei dieser Substanz handelt es sich nach Powell²³⁾ nicht um eine Koordinationsverbindung des Nickels mit vier Liganden, sondern um zweidimensionale Netze aus Ni und CN, die durch Ammoniak-Molekeln verbunden sind. In den zwischen den Netzen frei bleibenden Hohlräumen liegen die Benzol-Molekeln.

Außer den genannten Verbindungen dürften noch eine große Anzahl bisher wenig daraufhin untersuchter in kristallisiertem Zustand zur Bildung von Einschlußverbindungen befähigt sein. Vor allem sind hier diejenigen Verbindungen zu nennen, die mit Jod zu blau gefärbten Addukten zusammentreten, denn es konnte sehr wahrscheinlich gemacht werden, daß in allen diesen Verbindungen Kanäle verlaufen müssen (Cramer).

Sorbate makromolekularer Stoffe

Unsere Kenntnisse über die Struktur von Makromolekeln sagen aus, daß wir es mit Hauptvalenzketten zu tun haben, mehrere solcher Ketten sind meist zu kristallinen Aggregaten zusammengefaßt, den Micellen. Die genaue räumliche Struktur und Faltung dieser Ketten und die Art und Weise ihrer Bündelung ist aber bisher nur in einigen wenigen gut untersuchten Fällen, z. B. bei der Cellulose genauer bekannt.

Fast alle natürlichen makromolekularen Stoffe zeigen die Erscheinung der Quellung. Die Quellung in einem Lösungsmittel kann entweder mit dem vollständigen Auflösen der Makromolekel enden (z. B. Kautschuk in Benzol), oder sie kann zu Haltepunkten führen (Cellulose u. a.). Ein solcher gequollener Stoff enthält dann zwischen seinen Micellen oder Hauptvalenzketten andere Stoffe eingeschlossen. Hier handelt es sich nicht um eigentliche Verbindungen, weshalb von Sorbaten gesprochen werden soll. Da aber zahlreiche Analogien zu den Einschlußverbindungen bestehen, müssen diese Additionsverbindungen unseres Erachtens an dieser Stelle mit aufgeführt werden.

Zeolithsorbate, Tonmineralsorbate

Würfelzeolithe vom Typ des Chabasit und Analcim besitzen eine dreidimensionale Netzwerkstruktur aus verknüpften Kieselsäuretetraedern derart, daß das Mineral von Kanälen vom Durchmesser 5–6 Å durchzogen ist. Diese sind normalerweise von Wasser erfüllt. Das Wasser läßt sich aber durch andere Substanzen ersetzen. Die Zahl der einzulagernden Stoffe ist auch hier sehr mannigfaltig und umfaßt u. a. geradkettige Kohlenwasserstoffe, während verzweigte Ketten keine Adsorptionsverbindung bilden²⁴⁾. Die Sorbate ähneln damit sehr den Harnstoff-Addukten, gehorchen jedoch nicht dem Gesetz der konstanten Proportionen.

Halloysit und Montmorillonit

Sie bestehen aus ebenen, nur durch verhältnismäßig schwache Kräfte zusammengehaltenen Silicat-Schichten von etwa 10 Å Dicke, zwischen denen je nach Quellungs- zustand 1-, 2- oder 3-molekulare Wasserschichten liegen können. Die in den Montmorillonit-Zwischenschichten

²³⁾ H. M. Powell, J. H. Rayner, Nature [London] 163, 566 [1949]; J. Chem. Soc. [London] 1952, 319.

²⁴⁾ R. M. Barrer, D. A. Ibbotson, Trans. Faraday Soc. 40, 195 [1944].

enthaltenen anorganischen Kationen können nach *Gieseking*²⁵⁾ und *Hendricks*²⁶⁾ durch organische Kationen ersetzt werden, wobei die Schichten je nach der Dicke der eingelagerten Molekel auseinandergehen. Dieses Verhalten kann zu einer Art „Dickemessung“ von Molekeln verwendet werden. So ergab sich für Adenin und Guanin die ebene Anordnung der Molekelbausteine.

Aber auch eine große Zahl nicht ionogener organischer Tonmineralsorbate ist bekannt^{27, 28)}. Eine gewisse Polarität der Addenden fördert die Fähigkeit zur Bildung von diesen Sorbaten.

Die Bedeutung dieser Mineralien für die Retentionsfähigkeit des Bodens gegenüber Wasser und anderen Stoffen liegt auf der Hand.

Graphit

Graphit ist bekanntlich so gebaut, daß Schichten „benzolartig“ gebundenen Kohlenstoffs aufeinandergelegt und nur durch verhältnismäßig schwache Kräfte miteinander verbunden sind. Dies drückt sich in der bekannten Spaltbarkeit aus, aber auch in einer Fähigkeit zur Quellung. Nach *U. Hofmann*²⁹⁾ leiten sich die Graphit-Verbindungen durch Zwischenlagerung von Fremdstoffen zwischen die erwähnten Schichten ab. Im Graphitoxyd können die Abstände in Richtung der C-Achse auf das Doppelte anwachsen. HSO_4^- -Ion wird reversibel eingelagert. Nach *Ruff*³⁰⁾ kann auch Fluor und nach *Schleede*³¹⁾ können Alkalimetalle eingelagert werden, wobei die „Quellung“ je nach der Dicke der verschiedenen Molekeln verschieden groß ist. Die eingelagerten Stoffe liegen in der Regel in definierten Punktlagen und sind an diese Lagen durch relativ starke Kräfte gebunden.

Cellulose

Sie vermag mit Alkali stark zu quellen. Hierbei tritt Wasser bzw. Alkalihydroxyd zwischen die Micellen bzw. die Glucose-Ketten, während die Länge der Faser unverändert erhalten bleibt. Aber auch Kohlenwasserstoffe können von Cellulose includiert werden. Nach *Staudinger*³²⁾ ist „der hohe C-Gehalt der mit Cyclohexan gewaschenen Cellulosen darauf zurückzuführen, daß das Cyclohexan zwischen den Fadenmolekeln der Cellulose includiert, also rein mechanisch eingeklemmt ist. Solche Inclusionen trifft man bei vielen makromolekularen Stoffen“. Von Bedeutung sind sie auch für das Färben.

Das Färben

Beim Färben wird die Faser durch Quellung in heißem Wasser aufgeweitet, so daß dem Farbstoff die Möglichkeit zur Einlagerung geboten wird. Die Form einer Farbstoffmolekel ist häufig von ausschlaggebender Bedeutung für die Echtheit. So sind die langgestreckten Derivate des Benzidins substantiv, denn sie werden in den Längskanälen der Cellulose besser festgehalten. Für ein „Einschließen“ des Farbstoffes spricht auch die Rotverschiebung der Absorptionsmaxima³³⁾. Freilich spielen bei einem so komplexen Vorgang wie der Färbung auch zahlreiche andere Faktoren eine ausschlaggebende Rolle.

Stärke

Die Kartoffelstärke besteht bekanntlich aus dem unverzweigten Anteil der Amylose und dem verzweigten Amylopektin. Von diesen Anteilen neigt besonders die Amylose ausgesprochen zur Bildung von Addukten. Auf

dieser Tatsache kann man eine Trennung der beiden Stärkeanteile aufbauen (*Schoch*³⁴⁾) und die sonst nicht kristallisierte Amylose als Butanolamylose zur Kristallisation bringen. Amylose bildet Addukte mit höheren Alkoholen, Cyclohexanol, Fettsäuren und anderen. Amylose kommt in verschiedenen Kristallmodifikationen vor. In der mit Alkali gequollenen Stärke liegen nach *Senti* und *Witnauer*³⁵⁾ lineare Anordnungen der Glucose-Ketten vor. In einer anderen Modifikation, der V-Amylose, kristallisieren alle Addukte mit Fettsäuren, Alkoholen und auch die Jodstärke. Für diese Modifikation dürfte das von *Hanes*³⁶⁾ und *Freudenberg*³⁷⁾ vorgeschlagene Schraubenmodell zutreffen. Hierfür spricht auch die Röntgenstrukturanalyse, die allerdings noch mit einigen Unsicherheiten behaftet ist³⁸⁾. Danach ordnet sich die Hauptvalenzkette der Amylose schraubenförmig in der Weise an, daß in der Mitte ein Kanal zur Einlagerung von Fremdmolekeln frei bleibt. Auch die an den Cyclodextrinen gewonnenen Erkenntnisse sprechen für das Schraubenmodell, α -Dextrin stellt eine solche herausgegriffene Schraube dar.

Die Jodreaktion der Stärke

Die Frage „Warum wird Jod bei Gegenwart von Stärke blau?“ wurde seit fast 150 Jahren gestellt, ohne daß eine voll befriedigende Antwort gegeben werden konnte. Die Untersuchungen sind meist daran gescheitert, daß man keine definierte kristallisierte Jodstärke erhalten konnte, auf die die klassischen Untersuchungsmethoden anwendbar gewesen wären.

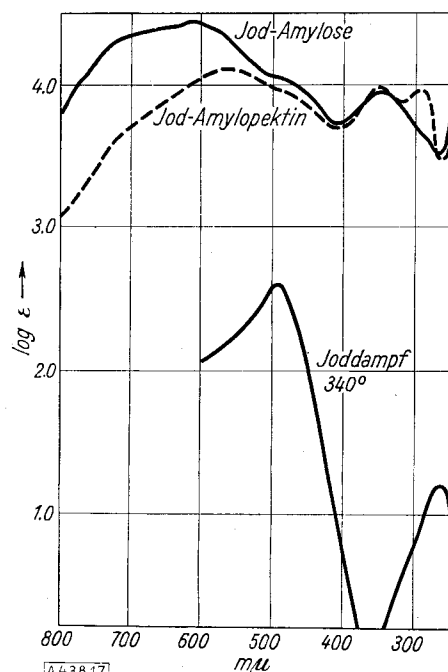
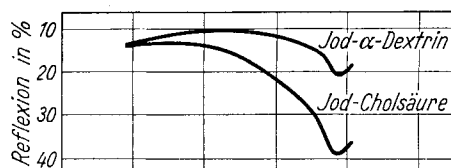


Bild 17
Spektren von blauen Jod-Addukten, verglichen mit dem Spektrum des Joddampfes nach *Cramer*¹⁹⁾

²⁵⁾ J. E. Gieseking, Soil Sci. 47, 1 [1939].

²⁶⁾ St. B. Hendricks, J. Physic. Chem. 45, 65 [1941].

²⁷⁾ W. Bradley, J. Amer. Chem. Soc. 67, 975 [1945].

²⁸⁾ D. M. C. McEvan, Trans. Faraday Soc. 44, 349 [1948].

²⁹⁾ U. Hofmann u. E. König, J. anorg. Chemie 234, 311 [1937].

³⁰⁾ O. Ruff, Z. Elektrochem. allgem. physik. Chem. 44, 333 [1938].

³¹⁾ A. Schleede u. M. Wellmann, Z. physik. Chem. (B) 18, 1 [1932].

³²⁾ H. Staudinger, diese Ztschr. 64, 152 [1952].

³³⁾ O. Krüger u. H. Rudow, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 707 [1938].

³⁴⁾ T. J. Schoch, Adv. Carbohydr. Chem. 1, 247 [1945].

³⁵⁾ F. R. Senti, L. P. Witnauer, J. Amer. Chem. Soc. 70, 1438 [1949].

³⁶⁾ C. S. Hanes, New Phytologist 36, 101, 189 [1937].

³⁷⁾ K. Freudenberg, E. Schaaf, G. Dumpert u. Th. Ploetz, Naturwiss. 27, 850 [1939].

³⁸⁾ R. E. Rundle, J. Amer. Chem. Soc. 69, 1769 [1947].

α -Cyclodextrin kristallisiert aus einer wäßrigen Jod-KJ-Lösung mit bis zu 25% Jodgehalt. Das Spektrum dieser Verbindung weist einen ähnlichen Verlauf auf wie das der Jodstärke.

Es lag nun nahe anzunehmen, daß das Jod in die Einschlußkanäle des Dextrins aufgenommen wird und daß dies zur Bildung der blauen Farbe Anlaß gibt. Die röntgenographische Untersuchung des Präparates zeigte folgendes Bild:

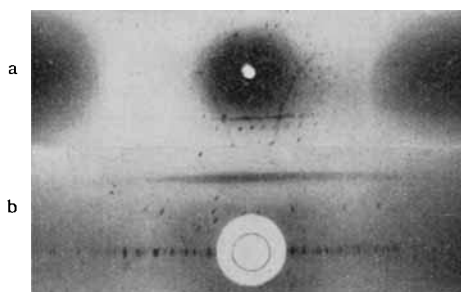


Bild 18
Kontinuierliche Schichtlinien bei blauen Jod-Einschlußverbindungen
a) α -Dextrin-Jod, b) Diphenylpyron-Jod nach Cramer³⁹⁾

Bei einer Drehkristallaufnahme erscheint zunächst das normale Schichtliniendiagramm, es tritt aber zusätzlich eine kontinuierliche Faserschichtlinie auf. Das Drehdiagramm entspricht vollkommen dem des reinen α -Dextrins, nur die Faserschichtlinien fehlen beim reinen α -Dextrin. Bei einer Faseraufnahme erscheinen die Faserschichtlinien in aller Schärfe. Aus ihnen ergibt sich ein Abstand der Jod-Einheiten von 3,06 Å. Außerdem sagen diese Schichtlinien aus, daß das Jod vollkommen unabhängig von irgendwelchen Koordinationsstellen oder Stellen maximaler Attraktion im Dextrin-Kanal liegt. Der Abstand 3,06 Å kann aber nur ein Abstand von Atomen sein. Das bedeutet aber: In der Röhre sind keine Jod-Molekeln mehr vorhanden, sondern die Atome sind zu einer Kettenmolekel mit der Periode 3,06 Å zusammengetreten. Diese Jod-Modifikation haben wir als „blaues Jod“ bezeichnet³⁹⁾. Nach der Stellung des Jods im periodischen System ist diese Tatsache nicht ganz unvermutet, wenn man an die Schrägbeziehungen zu Selen und Schwefel und an die Fähigkeit der Polyjodid-Bildung denkt. Die gleichen Schichtlinien mit dem gleichen Abstand treten nun bei fast allen bisher untersuchten Jod-Addukten auf, so beim Diphenylpyron (Cramer), Cinchonidin, Benzamid, Cumarin, Piperin (West⁴⁰⁾), Polyvinylalkohol (West⁴¹⁾). Die gefundenen 3,06 Å liegen zwischen dem normalen Abstand der Atome in der Molekel mit 2,66 Å und dem maximal angeregten Zustand dem Anfangszustand der Emission mit 3,4 Å. Aus Bild 19 wird ersichtlich, daß das Jod im α -Dextrin-Hohlraum genügend Platz hat.

Man wird mit gutem Grund annehmen können, daß in der Stärke bzw. Amylose das Jod in gleicher Weise in 6er-Schleifen aufgenommen wird.

Die Bildung blauer Jod-Addukte ist aber unter den organischen Verbindungen außerordentlich verbreitet. Bei den makromolekularen Stoffen wird sie erhalten von Cellulose in gequollenem Zustand (intermicellare Längskanäle), Polyvinylalkohol und Nylon. Von den niedermolekularen außer den bereits erwähnten von Cholsäure, Sterinen, Pyron-Derivaten, Flavonolen, Benzacridin-Derivaten und vielen anderen. Von einem Flavan ist bereits

bekannt, daß es auch andere Einschlußverbindungen liefert⁴²⁾. Bei denjenigen, die eindimensionale Jod-Schichtlinien aufweisen, ist damit bewiesen, daß diese Addukte Einschlußverbindungen sind. Für die bisher nicht untersuchten dürfte wohl das gleiche gelten. Es ist nicht einzusehen, warum solche Stoffe nur mit Jod und nicht auch mit anderen räumlich geeigneten Molekeln zu Einschlußverbindungen zusammentreten sollen. Die blaue Jod-Farbe ist nach dem bis jetzt vorliegenden Material ein hinreichendes Kriterium für das Vorhandensein von Einschlußkanälen, allerdings kein notwendiges Kriterium, denn nur solche Kanäle, die ein geeignetes Lumen aufweisen, vermögen ja, den Jod-Ketten Platz zu bieten. Nach diesen Ergebnissen weitet sich das Gebiet der Einschlußverbindungen ganz erheblich aus. Bemerkenswert ist, daß sich unter den Verbindungen, die blaue Jod-Einschlußverbindungen bilden, ein hoher Prozentsatz mit physiologischer Wirksamkeit sich findet, z. B. Sexualhormone, Cortison, Cumarin, Pyramidon, Chinin und das krebserregende 3,4-5,6-Dibenzacridin.

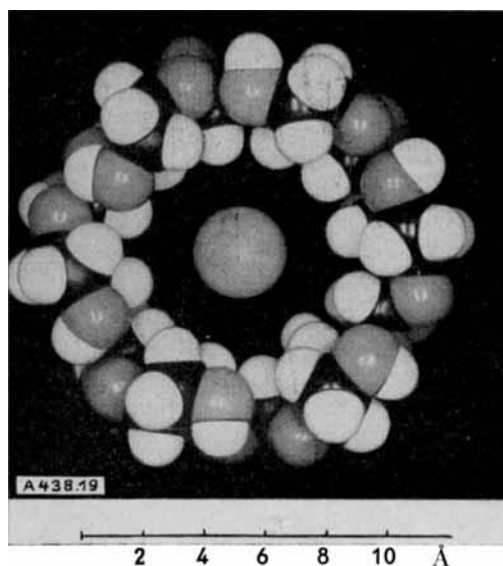


Bild 19
Molekelmodell der α -Dextrin-Jod-Verbindung

Wie kommt aber die tiefe blaue Farbe der Jod-Addukte zustande? Die Jod-Kettenmolekel bildet eine Resonanzeinheit mit stark aufgelockertem Elektronensystem. Dieses System kann man als eindimensionales Elektronengas behandeln und auf diese Weise die Lage der Absorptionsbande berechnen (Cramer⁴³⁾). Die gute Übereinstimmung zeigt die Tabelle 1.

$J_n \quad n =$	Maximum bei Å		Oszillatorenstärke bez. auf J_2	
	ber.	gef.	ber.	gef.
10	4351		3,8	2,5
11	4793			
12	5233			
13	5676			
14	6116	6200		
15	6557			
20	8763			
100	44066			

Tabelle 1
Berechnete Absorptionsmaxima von Jod-Kettenmolekeln nach Cramer⁴³⁾

³⁹⁾ F. Cramer, Chem. Ber. 84, 855 [1951].

⁴⁰⁾ C. D. West, Privatmitteilung 1951.

⁴¹⁾ C. D. West, J. Chem. Physics. 15, 689 [1947].

⁴²⁾ W. Baker, R. Curtis u. M. Edwards, J. Chem. Soc. [London] 1951, 84.

⁴³⁾ F. Cramer u. W. Herbst, Naturwiss. 39, 256 [1952].

Auch der Dichroismus aller blauen Jod-Addukte steht mit der Annahme von Jod-Ketten in guter Übereinstimmung. Ein weiterer Beweis für das Vorliegen von Jodketten ist folgender: α -Dextrin nimmt auch schon in Lösung Jod auf, wie die potentiometrische Titration³⁹⁾ und die unter Abschnitt Cyclodextrine geschilderten Verhältnisse beweisen. Die Lösung bleibt aber braun, denn es können ja die blauen Jod-Ketten erst entstehen, wenn mehrere Dextrine zum Kristall zusammentreten. Erst beim Auskristallisieren entstehen also blaue Kristalle. Die Stärke als Makromolekül hält dagegen schon in Lösung Kanäle verfügbar und zeigt deshalb in Lösung bereits die blaue Farbe.

Was es mit der blauen Jod-Farbe von basischem Lanthanacetat und anderen anorganischen Stoffen auf sich hat, harret noch der Untersuchung.

Bilden Eiweißsubstanzen Einschlußverbindungen?

Eine große Zahl von Eiweißen besitzt die Fähigkeit, mit anderen Stoffen zu Molekülverbindungen zusammenzutreten. Das bekannteste Beispiel ist das Hämoglobin. K. H. Meyer⁴⁴⁾ schreibt darüber: „Hämoglobin ist eine Molekülverbindung aus Globin und Häm, andere Beispiele liegen in den zusammengesetzten Fermenten vor. Globin ist im Gegensatz zu Hämoglobin nicht kristallisiert zu erhalten. Dieses Verhalten erinnert an das der Desoxycholsäure, die selbst nicht kristallisiert, aber mit einer Reihe von Substanzen gut kristallisierte Molekülverbindungen gibt. Anscheinend liegen hier Feinheiten des sterischen Baues vor, die diese merkwürdigen Eigenschaften bedingen“. Aus energetischen Überlegungen ergibt sich dann: „... Dabei müssen alle 10 bis 40 in Frage kommenden Gruppen sich an der Assoziation beteiligen und einander auf denjenigen Abstand nahekomen, der dem Minimum der potentiellen Energie entspricht. Dies ist aber nur unter ganz bestimmten sterischen Voraussetzungen möglich: Der assoziierende Bezirk des einen Moleküls muß auf den des anderen so passen wie ein Relief auf sein Negativ“. Allerdings sind Histidin-Reste des Globins mit dem Fe des Häms auch koordinativ verknüpft. Außer den Globinen können auch Albumine Molekülverbindungen, Symplexe, bilden, z. B. mit Fettalkoholen und Fettsäuren, mit Farbstoffen, anorganischen Ionen und vielen anderen mehr. Die Natur aller dieser Verbindungen ist noch keineswegs geklärt. Die Bildung von Protein-Farbstoffverbindungen wird daran erkannt, daß in Proteinlösungen Verschiebungen der Absorptionsmaxima der Farbstoffe auftreten, ganz ähnlich wie sie in Cyclodextrinlösungen zu finden sind. Für die Eiweißstoffe gilt in besonderem Maße das oben Gesagte: Die Faltung der Polypeptidketten und die Art ihrer Bündelung ist seit Astbury (1931) bis zur Gegenwart^{44a)} Gegenstand aktueller Diskussionen. Immerhin verspricht die Untersuchung dieser teilweise physiologisch so bedeutsamen Molekülverbindungen mit den bei den einfacheren Einschlußverbindungen gewonnenen Erfahrungen einigen Erfolg. Vielleicht kann damit auch endlich ein Zugang zur erfolgreichen Untersuchung der bisher so rätselhaften spezifischen Eiweißkörper mit Antigen- und Antikörpercharakter beschritten werden, denn bei diesen Stoffen spielt ja nach den bisherigen Erfahrungen das räumliche Aufeinanderpassen die entscheidende Rolle.

Energetische Verhältnisse in Einschlußhöhlräumen

Es ist an verschiedenen Stellen dieses Berichtes bereits darauf hingewiesen worden, daß zwischen den Wirt- und Gastmolekeln mehr oder weniger starke Wechselwirkungen

stattfinden. Tatsächlich sind solche Wirkungen bei einer so starken Annäherung zweier Molekeln auch zu erwarten. Es hat sich nun gezeigt, daß der in einem allseitig umschlossenen Einschlußhohlraum herrschende Zustand hoher Elektronendichte die Eigenschaften der eingeschlossenen Molekeln stark verändern kann (Cramer¹⁹⁾), und zwar in der Regel im Sinne einer Lockerung des Elektronensystems der Addenden. In Cyclodextrin-Lösungen zeigen manche Farbstoffe stark veränderte Spektren^{19, 45)}.

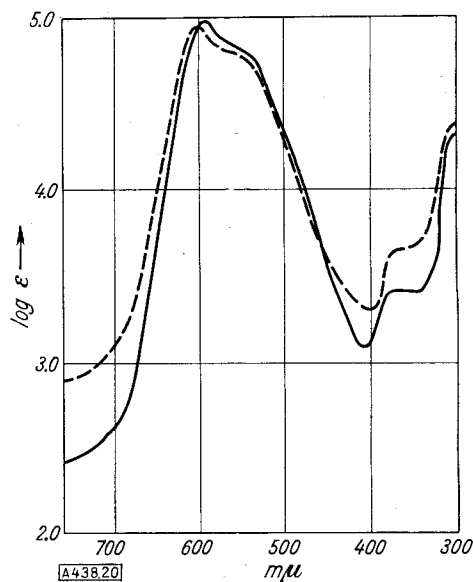


Bild 20
Absorptionsspektren von Kristallviolett ohne — und mit - - -
Zusatz von Cyclodextrrin nach Cramer¹⁹⁾

Indikatoren schlagen bei Gegenwart von Cyclodextrinen in ganz anderen p_H -Bereichen um. Methylorange bleibt auch in saurer β -Dextrin-Lösung gelb. Kongorot, welches für β -Dextrin zu dick ist, wird nur durch γ -Dextrin beeinflusst und wird dann in saurer Lösung nicht blau. Die Farbstoffe verhalten sich so, als ob sie in alkalischer Lösung wären. Der p_H -Wert wird durch Cyclodextrin-Zugabe aber nicht geändert. Tatsächlich besteht eine solche Lösung eigentlich aus zwei Phasen, einer sauren wäßrigen, und einer zweiten, mikroheterogenen im Dextrin-Hohlraum, der stark polare Eigenschaften aufweist. Anthocyane verhalten sich ganz entsprechend: Sie erscheinen wesentlich blauer. Die blaue Blütenfarbe der Kornblume und anderer blauen Blüten, die ja durch das rote Cyanin hervorgerufen wird, könnte man jetzt auf Farbstoff-Eiweiß-Einschlußverbindungen zurückführen. Man vermeidet damit eine bisherige Schwierigkeit: Die Anthocyane sind bekanntlich in alkalischem Medium unbeständig, die Kornblume müßte also nach den bisherigen Vorstellungen recht bald ausbleichen.

Einschlußverbindungen im Reaktionsgeschehen

Wenn in einer Lösung ein Reaktionspartner durch Adduktbildung abgedeckt wird, so wird die Reaktion entsprechend langsamer verlaufen. Dabei braucht das Addukt nicht kristallin auszufallen, sondern der Addend kann sich in der oben erläuterten mikroheterogenen Phase aufhalten. Ein solcher Fall ist bei den Cyclodextrinen beobachtet worden (Cramer¹⁸⁾): Die Emulsin-Spaltung von Indican wird durch Zugabe von β -Dextrin stark verlangsamt.

Damit ist ein Zusammenhang zwischen Molekülform und chemischer Wirkung gefunden. Das Cyclodextrin wirkt ja hier reaktionshemmend nur durch seine räumliche Gestalt,

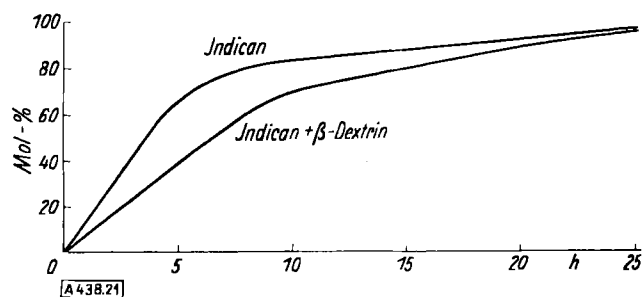
⁴⁴⁾ K. H. Meyer: Makromolekulare Chemie; Akad. Verl.-Ges. Leipzig 1950, S. 728.

^{44a)} Vgl. H. Zahn, diese Ztschr. 64, 295 [1952].

⁴⁵⁾ Vgl. a. G. Cilento, J. Amer. Chem. Soc. 74, 968 [1952].

nicht durch irgendwelche funktionellen Gruppen. Es können aber nur solche Reaktionen verlangsamt werden, bei denen ein Partner in den verfügbaren Hohlraum hineinpaßt. Wenn man weiterhin bedenkt, daß Cyclodextrine optisch selektiv wirken können, so zeigen sich hier auffallende Parallelen zu den Schlüssel-Schloß-Beziehungen biochemischer Reaktionen.

Wenn eine organische Verbindung beim Einschließen in den Hohlraum eine Verschiebung ihrer Absorptionsbande nach längeren Wellen erfährt, so ist das gleichbedeutend mit der Aussage, daß das Elektronensystem dieses Stoffes aufgelockert ist, und zwar ist eine Verschiebung z. B. von 3000 Å nach 4000 Å gleichbedeutend mit einer Verringerung der optischen Anregungsenergie um etwa 25 Kcal. Ein



solcher Stoff befindet sich aber in der Regel auch in einem chemisch stärker angeregten, d. h. reaktionsfähigeren Zustand. Z. B. absorbiert Phenolat bei längeren Wellen als Phenol und ist gleichzeitig wesentlich reaktionsfähiger als Phenol selbst. Die Enolformen, die ja in den Einschlußverbindungen bevorzugt zu sein scheinen, absorbieren langwelliger und sind reaktionsfähiger als die Ketoformen. Für unsere Betrachtungen über Einschlußverbindungen bedeutet das aber: Einschlußverbindungen vermögen allein durch ihre räumliche Gestalt beliebige andere Molekeln reaktionsfähiger zu machen. Darauf haben wir vor einiger Zeit hingewiesen⁴⁶⁾ und es ist uns vor kurzem tatsächlich gelungen, Reaktionen zu finden, die durch Einschlußverbindungen katalysiert werden. Hierüber wird demnächst an anderer Stelle berichtet werden.

Übersicht

In einer Tabelle soll noch einmal das Gebiet schematisch eingeteilt werden, wobei man natürlich zu berücksichtigen hat, daß mit der dabei erreichten Übersichtlichkeit auch ein gewisser Zwang verbunden ist und daß sich zahlreiche Überschneidungen ergeben, die sich nicht in ein Schema hineinpressen lassen. Gitter-Einschlußverbindungen enthalten die Hohlräume in einem aus mehreren Wirtsmolekeln bestehenden Kristallgitter. Das spezielle Gitter bildet sich nur bei Gegenwart des Addenden aus, beim Lösen zerfällt das Addukt. Bei Molekel-Ein-

schlußverbindungen weist die Einzelmolekel Hohlräume auf. In den Inclusionsverbindungen makromolekularer Stoffe werden die Addenden zwischen die Bauelemente der Makromolekel eingelagert.

Wirt	Form des Hohlraums	Gast
Gitter-Einschlußverbindungen		
Harnstoff	Kanal	n-Paraffin-Derivate
Thioharnstoff	Kanal	verz. u. cycl. Kohlenwasserstoffe
Desoxycholsäure ...	Kanal	Paraffine, Fettsäuren, Aromaten
Dinitrodiphenyl	Kanal	Diphenyl-Derivate
Hydrochinon	Käfig	HCl, SO ₂ , Acetylen u.a.
Gashydrate	Käfig	Halogene, Edelgase, kleine Kohlenw.
Dicyano-amminbenzol-nickel	Käfig	Benzol, Phenol
Stoffe, die blaue Jod-Addukte liefern ...	Kanal	J _x
Molekel-Einschlußverbindungen		
Cyclodextrine	Kanal (im Kristall),	Kohlenwasserstoffe, Jod, Alkohole, halogenierte Paraffine und Aromaten
	Käfig (in Lösung)	Farbstoffe u. a. m.
Inclusionsverbindungen makromolekularer Stoffe		
Tonmineralien	Kanal Schicht	Hydrophile Stoffe
Graphit	Schicht	O, HSO ₄ ⁻ , Alkalimetalle
Cellulose	Kanal	Wasser, Kohlenwasserstoff, Farbstoffe, Jod
Stärke	Kanal	Fettsäuren, Jod
Eiweiß	?	Farbstoffe, Lipide, Ionen

Schluß

Das Gebiet der Einschlußverbindungen wird systematisch erst seit wenigen Jahren bearbeitet. So ist es verständlich, daß bisher erst wenige der möglichen Wege beschritten sind, von einer Abgrenzung des Gebietes ist man noch weit entfernt. Die bereits jetzt vorliegenden Ergebnisse sind so interessant und führen zu so wichtigen weiteren Fragestellungen, daß man wohl von der Chemie der Einschlußverbindungen noch manches erwarten darf. Besonders das Gebiet der Eiweiß-Molekelverbindungen scheint sich als außerordentlich wichtig zu erweisen.

Die Erforschung der Einschlußverbindungen stellt vor allem die Frage nach der räumlichen Struktur und Architektur von Molekeln, sie greift damit über die einzelne Molekel hinaus und betrachtet ein System verschiedener Individuen als zusammengehörige Baueinheit, während die bisherige organische Chemie meist bei der Einzelmolekel stehenbleibt. Damit beteiligt sich dieser Forschungszweig an wichtiger Stelle an dem eigentlichen Auftrag unserer immer wieder in anderer Weise fragenden Wissenschaft, an der Aufgabe: *Die Struktur der Materie zu ergründen.*

⁴⁶⁾ F. Cramer, 497. Sitzung der Chem. Ges. Heidelberg, Vortrag 19. 2. 1952.