

## FRIEDRICH CRAMER und WOLFRAM DIETSCHKE

Über Einschlußverbindungen, XVI<sup>1)</sup>

## Stereospezifische Reaktionen mit Einschlußverbindungen

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 19. Mai 1959)

*Herrn Professor Dr. Dr. h. c. C. Schöpf zum 60. Geburtstage gewidmet*

Mit wäßrigen Lösungen der Cyclodextrine können folgende asymmetrischen Reaktionen ausgeführt werden: 1. Asymmetrische Umwandlung eines leicht racemisierbaren Atropisomeren 2-[N-Methyl-acetamino]-5,4'-dimethyl-diphenylsulfon (I). — 2. Synthese von optisch aktiven Mandelsäurenitrilen. — 3. Asymmetrische, partielle Oxydation von substituierten Benzoinen. — 4. Partielle Verseifung von racemischen Estern zu optisch aktiven Säuren. — Die Wirkung der Cyclodextrine hängt vom Größenverhältnis des Dextrinhohlraumes zur geometrischen Größe des jeweiligen Moleküls ab. Es ergeben sich Analogien zur Wirkungsweise der Enzyme.

Seitdem E. FISCHER sich 1894 erstmalig über die „Schloß-Schlüssel-Spezifität“ der Enzyme Gedanken gemacht hat<sup>2)</sup>, sind in vielen geistvollen Arbeiten Experimente zur Erklärung der Enzymwirkung und ihrer Spezifität ausgeführt worden<sup>3-5)</sup>. Wir erproben seit einigen Jahren die Arbeitshypothese, daß ein wesentlicher Teil der Enzymspezifität und -wirkung mit Hilfe der Einschlußverbindungen zu erklären sei<sup>6-8)</sup>. Mit Cyclodextrin-Einschlußverbindungen konnten wir sowohl Racemate spalten<sup>1)</sup> wie auch Katalysen bewirken<sup>7,8)</sup>; folglich mußten asymmetrische Einschlußkatalysen möglich sein. Über solche wollen wir heute berichten<sup>9)</sup>.

Bei Einschlußverbindungen in Lösung<sup>7,10)</sup> besteht ein Gleichgewicht zwischen freiem und eingeschlossenem Substratmolekül:



Man muß daher bei einer Reaktion des Substrates in einer solchen Lösung mit zwei Reaktionswegen rechnen:

1. Reaktion in homogener Phase mit der dafür typischen Temperatur- und  $p_H$ -Abhängigkeit; keine Mitwirkung des Cyclodextrins.

<sup>1)</sup> XV. Mittell.: F. CRAMER und W. DIETSCHKE, Chem. Ber. **92**, 378 [1959].

<sup>2)</sup> E. FISCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 2985 [1894].

<sup>3)</sup> The Mechanism of Enzyme Action, Herausg. W. D. McELROY und B. GLASS, J. Hopkins Press, Baltimore 1954.

<sup>4)</sup> W. LANGENBECK, Die Organischen Katalysatoren und ihre Beziehung zu den Fermenten, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1949.

<sup>5)</sup> Zur Stereospezifität s. besonders F. WESTHEIMER in l.c.<sup>3)</sup>, S. 357ff. sowie R. H. ABELES, R. F. HUTTON und F. H. WESTHEIMER, J. Amer. chem. Soc. **79**, 712 [1957].

<sup>6)</sup> F. CRAMER, Angew. Chem. **64**, 136 [1952].

<sup>7)</sup> F. CRAMER, Einschlußverbindungen, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1954.

<sup>8)</sup> F. CRAMER, Chem. Ber. **86**, 1576 [1953].

<sup>9)</sup> F. CRAMER und W. DIETSCHKE, Chem. and Ind. **1958**, 892.

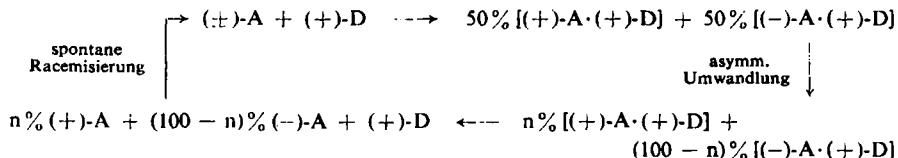
<sup>10)</sup> F. CRAMER, Chem. Ber. **84**, 851 [1951].

2. Reaktion in der mikroheterogenen Phase<sup>7)</sup> des Cyclodextrinhohlraumes; katalytische Beeinflussung der eingeschlossenen Moleküle.

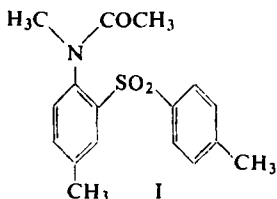
In der Regel überlagern sich beide Reaktionen. Je nachdem ob Reaktion 2. eine positive oder negative Katalyse bewirkt, wird die Gesamtreaktion, die allein der Messung zugänglich ist, eine positive oder negative Beschleunigung erfahren. Sind nun asymmetrische Moleküle an der Reaktion beteiligt, so kann Reaktion 2. asymmetrisch ablaufen; es bilden sich dabei intermediär diastereomere Einschlußverbindungen mit voneinander verschiedener freier Energie, die sich bei der Weiterreaktion verschieden verhalten und daher Anlaß zur Anreicherung eines Antipoden geben.

#### 1. ASYMMETRISCHE UMWANDLUNG 1. ART

Ein optisch labiles Racemat kann sich in Lösung unter dem Einfluß einer gleichfalls gelösten optisch aktiven Verbindung aktivieren, etwa durch intermediäre Salzbildung<sup>11)</sup>. Beim Zusammengeben eines labilen Racemates ( $\pm$ )-A und einer stabilen, optisch aktiven Verbindung (+)-D entstehen zwei diastereomere Verbindungen (Salze oder ggf. Einschlußverbindungen). Da diese verschiedene freie Energien besitzen und A optisch labil ist, tritt *partielle* Inversion ein, die zu *ungleichen* Mengen der beiden Diastereomeren im Gleichgewicht führen kann.



Eine optische Aktivierung konnte beim Auflösen von 2-[N-Methyl-acetamino]-5,4'-dimethyl-diphenylsulfon (I) in Äthyl-(+)-tartrat gefunden werden<sup>12)</sup>. Wir finden nun, daß sich I durch  $\beta$ -Cyclodextrin aktivieren läßt; im Modell paßt I gut in den Hohlraum des  $\beta$ -Dextrins hinein.



Da I nur in organischen Lösungsmitteln löslich ist, schüttelten wir seine ätherische Lösung mit einer wäßrigen  $\beta$ -Dextrinlösung und polarimetrierten den Rückstand der Ätherphase. Das Cyclodextrin vermag hierbei die ätherlösliche Verbindung teilweise in die wäßrige Phase herüberzuziehen, wodurch ein Austausch an den Phasengrenzen ermöglicht wird.

Die „Solvatisierung“ mit Cyclodextrinen zeigt ein einfaches Experiment: schüttelt man eine ätherische Lösung von *p*-Dimethylamino-azobenzol mit Wasser, so bleibt dieses farblos; gibt man nun eine Spatelspitze  $\alpha$ -Dextrin hinzu, so tritt nach erneutem Schütteln eine Gelbfärbung der wäßrigen Schicht auf, das Cyclodextrin hat also durch Bildung einer löslichen Einschlußverbindung die Löslichkeit des Farbstoffes im Wasser erhöht.

Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Die Halbwertszeit der Racemisierung von 20 Min. stimmt mit dem Wert von BUCHANAN<sup>12)</sup> überein; die Drehung

<sup>11)</sup> M. M. HARRIS in Progress in Stereochemistry II, Butterworths Scientific Publications, London 1958, S. 163 ff.

<sup>12)</sup> G. BUCHANAN und S. H. GRAHAM, J. chem. Soc. [London] 1950, 500.

geht nach einiger Zeit auf Null zurück, so daß eine Täuschung durch optisch aktive Verunreinigungen ausgeschlossen werden kann. Die Aktivierung muß durch Bildung

Tab. 1. Asymmetrische Umwandlung von I mit  $\beta$ -Dextrin

Zeit in Stdn. *)	Reaktionsdauer bei 25°							
	7 Stdn.				3.5 Stdn.			
$[\alpha]_D^{25}$	0	0.33	0.67	15	0	0.33	0.67	20
	-0.272°	-0.136°	-0.068°	-0.007°	-0.250°	-0.125°	-0.063°	$\pm 0.00^\circ$

\*) Die Zeitangabe wird vom Moment der Schichtentrennung an gerechnet. Der Wert für den Zeitpunkt 0 ist extrapoliert, da frühestens nach 20 Min. der Drehwert gemessen werden kann.

einer *Einschlußverbindung* bewirkt worden sein, da in einem Blindversuch die gleiche Menge  $\alpha$ -Methyl-glucosid keine Aktivierung hervorrief. Ebenso verlief ein Versuch mit  $\alpha$ -Cyclodextrin negativ, da das Molekül I nicht in dessen Hohlraum hineinpaßt.

Mit diesem Versuch ist die asymmetrische Wirkung der gelösten Einschlußverbindung nachgewiesen, und wir beschreiben nun weiterhin Reaktionen, die durch Einschlußkatalyse asymmetrisch verlaufen.

## 2. ASYMMETRISCHE SYNTHESE VON MANDELSÄURENITRILEN

Die asymmetrische Cyanhydrinsynthese ist ein klassisches Experimentierfeld der Stereochemiker<sup>13,14)</sup>. Wir verwendeten halogenierte Benzaldehyde, da diese eine größere Neigung zur Bildung von Einschlußverbindungen zeigen. Die Reaktion wurde in einer wäßrigen Cyclodextrinlösung mit flüssiger Blausäure bei  $p_H$  9 ausgeführt.  $\alpha$ -Dextrin ist hier der besser geeignete mikroheterogene Katalysator, da  $\beta$ -Dextrin mit den Ausgangsmaterialien kristallisierte Einschlußverbindungen bildet. Nach Beendigung der Reaktion wurde das gebildete  $\alpha$ -Hydroxynitril ausgeäthert und zur freien Säure verseift. Im Falle des unsubstituierten Benzaldehydes wurde keine Aktivierung beobachtet; offenbar ist hier die Affinität zum  $\alpha$ -Cyclodextrin zu gering.

Tab. 2. Asymmetrische Cyanhydrinsynthese mit  $\alpha$ -Cyclodextrin

Substrat	$[\alpha]_D^{25}$ des Hydroxynitrils	$[\alpha]_D^{25}$ der Chlormandelsäure	$p_H$
Benzaldehyd	0.00°	0.00°	9
<i>o</i> -Chlor-benzaldehyd	+0.19°	—	9
<i>p</i> -Chlor-benzaldehyd	+0.20°	-0.39°	9

Der Vergleich des Durchmessers des  $\alpha$ -Dextrinhohlraumes (6.0–6.6 Å) mit demjenigen von *o*-Chlor-benzaldehyd (7.0 Å) und *p*-Chlor-benzaldehyd (6.2 Å) zeigt, daß mit dem ersteren nur ein *partieller* Einschluß möglich ist. Nach früheren Untersuchungen<sup>15)</sup> tritt aber gerade in solchen Fällen eine erhebliche Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit auf.

<sup>13)</sup> G. BREDIG, F. GERSTNER und H. LANG, *Biochem. Z.* **282**, 88 [1935].

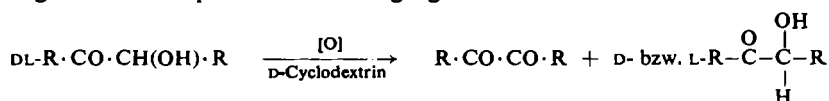
<sup>14)</sup> G. BREDIG, zitiert in *Handbuch der Katalyse III*, Artikel von G. M. SCHWAB, S. 560 ff., Springer-Verlag, Wien 1941.

<sup>15)</sup> Dissertat. W. KRUM, Univ. Heidelberg 1955.

$\alpha$ -Cyclodextrin hat hier eine analoge Wirkung wie das Enzym Emulsin, welches optisch aktives Mandelsäurenitril synthetisiert<sup>16)</sup>.

### 3. ASYMMETRISCHE OXYDATION VON BENZOINEN

Die Autoxydation von  $\alpha$ -Hydroxyketonen wird durch Cyclodextrine katalytisch bis auf die 8fache Geschwindigkeit beschleunigt<sup>8,15)</sup>. Da bei dieser Reaktion ein asymmetrisches Kohlenstoffatom oxydiert wird, war zu erwarten, daß bei unvollständiger Reaktion optisch aktives Ausgangsmaterial zurückbleibt.



DL-4.4'- bzw. 2.2'-Dichlor-benzoin wurden in einer Lösung von  $\alpha$ -Dextrin bei  $p_H$  10 suspendiert und so lange mit Sauerstoff geschüttelt, bis die Hälfte der theoretischen Menge  $\text{O}_2$  aufgenommen worden war. Die ätherischen Extrakte und Rückstände, die zur Hälfte aus Benzoin und zur Hälfte aus Benzil bestanden, wurden polarimetriert.

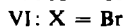
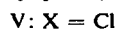
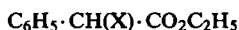
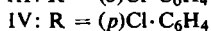
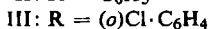
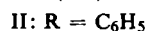
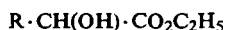
Tab. 3. Asymmetrische Oxydation von Benzoinen bei  $p_H$  10 mit  $\alpha$ -Dextrin  
Spezif. Drehungen bei 50-proz. Oxydation

	$[\alpha]_D^{25}$ des Benzoins	Reaktions- dauer in Stdn.	kleinster $\varnothing$ in Å
2.2'-Dichlor-benzoin	+0.82	71	8.0
4.4'-Dichlor-benzoin	+0.64	172	6.2

Das bei der Dehydrierung übriggebliebene Benzoin zeigt eine Rechtsdrehung. Da für beide Benzoinen eine positive Katalyse durch  $\alpha$ -Cyclodextrin anzunehmen ist<sup>8)</sup>, werden hier jeweils die (–)-Enantiomeren bevorzugt zum optisch inaktiven Benzil oxydiert, die (+)-Enantiomeren bleiben zurück. Beim 2.2'-Dichlor-benzoin ist wiederum nur partieller Einschluß möglich.

### 4. ASYMMETRISCHE VERSEIFUNG VON ESTERN

Kernchlorierte Ester (III, IV) der Mandelsäure und Phenylchloroessigester (V) wurden in einer schwach alkalisch gepufferten Lösung von  $\beta$ -Dextrin suspendiert und bei ca. 60° solange intensiv gerührt, bis etwa die Hälfte des eingesetzten Esters verseift war. Auch hier darf die Reaktion nicht zu Ende geführt werden, da sonst die durch den asymmetrischen Katalysator bewirkte Anreicherung des einen Esterantipoden nicht mehr festgestellt werden kann. Die Verseifung mußte bei 60° ausgeführt werden, da sich unterhalb von 60° kristallisierte Einschlußverbindungen bilden.



$\beta$ -Cyclodextrin bewirkt einen asymmetrischen Verlauf der Hydrolyse. Die Aktivierung beträgt bei V 0.2%; bei den anderen Verbindungen ist die Drehung des reinen

<sup>16)</sup> L. ROSENTHALER, Biochem. Z. 14, 238 [1908].

Antipoden nicht bekannt. Mit  $\alpha$ -Dextrin war keine optische Aktivierung nachzuweisen. Mandelsäureester wurde weder von  $\alpha$ - noch von  $\beta$ -Dextrin aktiviert.

Tab. 4. Asymmetrische Verseifung von Estern mit  $\beta$ -Dextrin  
Spezif. Drehungen bei ca. 50-proz. Verseifung

		$[\alpha]_D^{25}$ d. Esters	$[\alpha]_D^{25}$ d. Säure	Verseifungs- Temp.	$p_H$	Reaktions- dauer in Stdn.
mit $\beta$ -Dextrin						
III	<i>o</i> -Chlor-mandelsäure- äthylester	-0.73	+1.19	58°	9	2.5
IV	<i>p</i> -Chlor-mandelsäure- äthylester	-0.17	+0.38	60°	9	2.25
IV	<i>p</i> -Chlor-mandelsäure- äthylester	-0.29	+0.16	22°	10	6.5
V	Phenylchloroessigsäure- äthylester	-0.20	+0.39	63°	10	3.25
II	Mandelsäure- äthylester	0.00	0.00	25°	7	21.0
mit $\alpha$ -Dextrin						
III	<i>o</i> -Chlor-mandelsäure- äthylester	0.00	0.00	22°	10	3.0
IV	<i>p</i> -Chlor-mandelsäure- äthylester	0.00	0.00	22°	10	6.0

Um den Mechanismus der katalytischen Wirkung der Cyclodextrine näher kennenzulernen, wurde die Esterhydrolyse kinetisch verfolgt.

##### 5. KINETISCHE MESSUNG DER ESTERHYDROLYSE, DISKUSSION

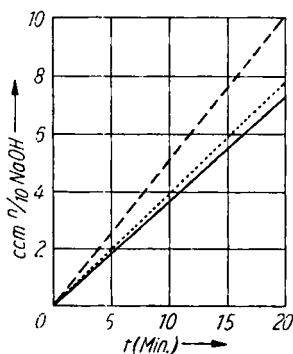
Die Ursache für die stereospezifisch verlaufende Verseifung der Ester kann eine positive oder negative (und asymmetrische) katalytische Wirkung des Cyclodextrins sein. Wir haben daher die Verseifungsgeschwindigkeiten ohne und mit Cyclodextrinzusatz für den in Wasser emulgierten Ester bei konstantem  $p_H$  gemessen. Die relativen Werte der Reaktionsgeschwindigkeiten sind in Tab. 5 wiedergegeben. Einen typischen Kurvenverlauf zeigt Abbild. 1.

Tab. 5. Relative Verseifungsgeschwindigkeiten von Estern bei konstantem  $p_H$ ,  
bezogen auf die Reaktionsgeschwindigkeit ohne Cyclodextrin = 1

Ester	$p_H$	Ver- seifungs- Temp. °C	Verseifungsgeschwindigkeit			$\varnothing$ in Å
			ohne Cyclo- dextrin	mit 1.32 · 10 <sup>-3</sup> Mol $\beta$ -Dextrin	mit 1.32 · 10 <sup>-3</sup> Mol $\alpha$ -Dextrin	
V	9.0 ± 0.2	65	1.00	1.38	0.94	6.7
VI	9.0 ± 0.2	65	1.00	1.37	1.01	6.7
II	9.0 ± 0.2	25	1.00	1.00	1.00	6.2
III	8.0 ± 0.1	65	1.00	0.77	0.94	8.2
IV	8.0 ± 0.1	65	1.00	1.38	1.05	6.2

Außer bei III und II wird die Verseifung durch  $\beta$ -Dextrin beschleunigt,  $\alpha$ -Dextrin ist ohne größeren Einfluß. Bei III wird die Verseifungsgeschwindigkeit durch  $\beta$ -

Dextrin erheblich vermindert. Zum Verständnis dieser Tatsachen müssen die räumlichen Größenverhältnisse betrachtet werden (vgl. Tab. 5). Der Durchmesser des Hohlraumes bei  $\alpha$ -Dextrin beträgt 6.0 bis 6.6 Å, bei  $\beta$ -Dextrin 7.5 bis 8.2 Å. Nimmt



Abbild. 1  
Verseifung von  
*p*-Chlor-mandelsäure-äthylester  
bei konstantem  $p_H$  (8.0) und 65°  
— ohne Zusatz,  
..... mit  $\alpha$ -Dextrin,  
--- mit  $\beta$ -Dextrin

man nun prinzipiell eine *Verminderung der Aktivierungsenergie* der Verseifungsreaktion des Esters durch Bildung der Einschlußverbindung an, so kommt man zwanglos zu einer Deutung:

Wir betrachten zunächst die Wirkung des  $\beta$ -Dextrins. V, VI und IV haben einen ähnlichen Moleküldurchmesser, der erheblich kleiner ist als der Durchmesser des  $\beta$ -Dextrinhohlraumes; diese drei Verbindungen können daher leicht eingeschlossen werden. Sie werden im Hohlraum aktiviert und durch OH-Ionen verseift, wodurch insgesamt eine *positive* Katalyse der Verseifung zustande kommt. III paßt dagegen genau und „ohne Spiel“ in den Hohlraum („totaler Einschluß“), die OH-Ionen finden keinen Zutritt zum Estermolekül, und die Verbindung kann trotz verminderter Aktivierungsenergie nicht reagieren. Insgesamt ergibt sich eine *negative* Katalyse.

Das Ausbleiben einer katalytischen Wirkung bei II muß mit der geringen Affinität von II sowohl zu  $\alpha$ - wie zu  $\beta$ -Dextrin erklärt werden<sup>1)</sup>; erst die Einführung eines Halogenatoms macht das Substrat — entsprechend der allgemeinen Erfahrung — genügend haftfähig.

Man muß daher die optische Aktivierung der zu 50% verseiften Ester in Gegenwart von  $\beta$ -Dextrin folgendermaßen erklären: Optische Aktivierung tritt dann und nur dann ein, wenn eine katalytische Einwirkung des Cyclodextrins auf die Geschwindigkeit der Esterverseifung stattfindet.

Die katalytische Unwirksamkeit des  $\alpha$ -Dextrins — im Gegensatz zu den unter 2. geschil-  
derten Experimenten — läßt sich auf die gleiche Weise erklären. V, VI und III können wegen ihres großen Moleküldurchmessers von  $\alpha$ -Dextrin nicht eingeschlossen werden. Damit kann das  $\alpha$ -Dextrin weder eine katalytische noch eine asymmetrische Wirkung ausüben. Bei II dürfte ebenfalls die Affinität zum Cyclodextrin zu gering sein. IV paßt im Kalotten-Modell in den Hohlraum hinein, die Gründe für das Ausbleiben der katalytischen Wirkung sind hier noch unklar; möglicherweise muß das Molekül anders als mit seinem kleinsten Durchmesser in den Einschlußhohlraum eingefügt werden.

Insgesamt ergibt sich folgendes: Optische Aktivierung findet nur statt bei Beeinflussung der Reaktionsgeschwindigkeit durch Cyclodextrin (Einschlußkatalyse); diese allgemeine (positive oder negative) Einschlußkatalyse ist also Voraussetzung für die

asymmetrische Synthese. Die gefundenen Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den bekannten Größen der VAN-DER-WAALSSchen Radien organischer Moleküle.

Der detaillierte Mechanismus der Katalyse der Verseifung durch Cyclodextrine bedarf noch weiterer Untersuchungen. Die positive Katalyse kann hervorgerufen werden durch:

1. Erhöhung der Löslichkeit eines Reaktanten
2. Polarisation des Elektronensystems des eingeschlossenen Moleküls
3. Festhalten des Moleküls in einer bestimmten energiereichen Lage (z. B. Aufhebung der freien Drehbarkeit, Unterdrückung von Resonanz, allgemein Zustand erhöhter Entropie)
4. Spezifische Wasserstoffbrücken
5. Stabilisierung von Übergangszuständen

Diesbezügliche Gedanken und Experimente sollen in einer späteren Mitteilung diskutiert werden.

Folgende Institutionen haben durch ihre großzügige Unterstützung die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht: DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, Bad Godesberg, ROCKEFELLER-STIFTUNG, New York, VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, Düsseldorf, und BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK, Ludwigshafen.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

### A. Ausgangsmaterialien

1. *Cyclodextrine*: Darstellung nach l.c.<sup>17)</sup>.
2. *Phenylchloroessigsäure-äthylester (V)*: Darstellung nach l.c.<sup>18)</sup>. Sdp.<sub>12</sub> 128–130°.
3. *Phenylbromoessigsäure-äthylester (VI)*: Darstellung nach l.c.<sup>19)</sup>. Sdp.<sub>13</sub> 146–148°.
4. *o-Chlor-mandelsäure-äthylester (III)*: Darstellung analog zu l.c.<sup>20)</sup> aus dem Nitril. Sdp.<sub>13</sub> 158 bis 160°.
5. *p-Chlor-mandelsäure-äthylester (IV)*: Darstellung analog zu l.c.<sup>20)</sup> aus dem Nitril. Sdp.<sub>16</sub> 167–168°, Schmp. 60–61°.
6. *2-[N-Methyl-acetamino]-5,4'-dimethyl-diphenylsulfon (I)*: Darstellung nach l.c.<sup>12)</sup>. Schmp. 147°.

Sämtliche Drehwerte wurden mit einem Zeiss-Winkel-Polarimeter mit  $\pm 0.01^\circ$  Genauigkeit gemessen.

### B. Asymmetrische Umwandlung erster Art

Eine Lösung von 1.00 g  $\beta$ -Dextrin in 100 ccm Wasser wurde mit einer Lösung von 0.03 g I in 60 ccm Äther 7 Stdn. bei 25° geschüttelt. Die äther. Schicht wurde abgetrennt (Zeitpunkt Null), kurz über Natriumsulfat getrocknet und bei 20° eingedampft. Der Rückstand (0.215 g) wurde in Chloroform gelöst und polarimetriert. Die Drehung nach 20 Min. betrug

$$[\alpha]_D^{25} = - \frac{0.091 \cdot 3.22}{0.215} = -0.136^\circ \text{ (vgl. Tab. 1)}$$

17) F. CRAMER und F. M. HENGLEIN, Chem. Ber. **91**, 308 [1958].

18) A. FINDLAY und W. TURNER, J. chem. Soc. [London] **87**, 753 [1905].

19) R. ANSCHÜTZ, Liebigs Ann. Chem. **354**, 127 [1907].

20) E. KNORR, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 3173 [1904].

Nach  $3\frac{1}{2}$  stdg. Schütteln ergab sich

$$[\alpha]_D^{25} = - \frac{0.08 \cdot 3.2}{0.204} = -0.125^\circ \text{ (vgl. Tab. 1)}$$

Mit  $\alpha$ -Dextrin und  $\alpha$ -Methylglucosid betrug die Drehung  $0.00^\circ$ .

### C. Asymmetrische Synthese von Mandelsäurenitrilen

1. *o*-Chlor-mandelsäurenitril: 2.0 g  $\alpha$ -Dextrin wurden in 100 ccm Glykokollpuffer bei  $p_H$  9 gelöst und 2 ccm *o*-Chlor-benzaldehyd zugegeben. Dann ließ man 2 g flüssige *Blausäure* zutropfen, rührte 5 Stdn. bei  $22^\circ$ , zog mit 60 ccm Äther aus, trocknete die äther. Schicht und verdampfte den Äther. Es hinterblieben 2.316 g Nitril.

$$[\alpha]_D^{25} = + \frac{0.06 \cdot 7.3}{2.316} = +0.19^\circ \text{ (Essigester)}$$

2. *p*-Chlor-mandelsäurenitril und *p*-Chlor-mandelsäure: 1.5 g  $\alpha$ -Dextrin wurden wie oben gelöst und mit 2.0 g fein pulverisiertem *p*-Chlor-benzaldehyd versetzt. Nach Zugabe von 2 g *Blausäure* wurde 2 Stdn. bei  $22^\circ$  gerührt und wie oben aufgearbeitet.

$$[\alpha]_D^{25} = + \frac{0.036 \cdot 3.6}{0.624} = +0.21^\circ \text{ (Essigester)}$$

Eine Probe des Nitrils wurde mit 10 ccm konz. Salzsäure 10 Min. stehengelassen, danach wurde die entstandene *p*-Chlor-mandelsäure abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen.

$$[\alpha]_D^{25} = - \frac{0.046 \cdot 5}{0.618} = -0.37^\circ \text{ (Essigester)}$$

### D. Asymmetrische Oxydation von Benzoinen

1. 2,2'-Dichlor-benzoin: In einer Schüttelente wurden 2.80 g pulverisiertes 2,2'-Dichlor-benzoin in einer Lösung von 1.0 g  $\alpha$ -Dextrin in 100 ccm Glykokollpuffer von  $p_H$  10 suspendiert und bei  $25^\circ$  mit reinem Sauerstoff geschüttelt, bis die Hälfte der theoret. Menge (60 ccm) verbraucht waren (71 Stdn.). Das Benzoin/Benzil-Gemisch wurde mit 80 ccm Äther ausgezogen und der Ätherückstand polarimetriert.

$$[\alpha]_D^{25} = + \frac{0.078 \cdot 12}{2.224} = +0.42^\circ$$

Die Verdoppelung der Drehwerte ergibt die Drehung des übriggebliebenen reinen Benzoins, da dieses nur zu 50% im Oxydationsprodukt vorliegt. Dies gilt auch für den folgenden Versuch.

2. 4,4'-Dichlor-benzoin wie bei 1., Reaktionsdauer 172 Stdn.

$$[\alpha]_D^{25} = + \frac{0.072 \cdot 5}{1.140} = +0.32^\circ \text{ (Essigester)}$$

### E. Asymmetrische Verseifung von Estern

1. *o*-Chlor-mandelsäure-äthylester (III): 1.5 g  $\beta$ -Dextrin wurden in 100 ccm Glykokollpuffer von  $p_H$  9 gelöst, 1 ccm Ester zugefügt und bei  $58^\circ$   $2\frac{1}{2}$  Stdn. gerührt. Dann wurde mit 6 ccm 2*N* NaOH alkalisch gemacht, der nicht verseifte Ester mit Essigester ausgezogen, mit 25 ccm 4*N* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert und die freie Säure in Essigester aufgenommen. Die Essigesterlösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet und bei  $50^\circ$  i. Vak. eingedampft:

$$0.546 \text{ g Säure; } [\alpha]_D^{25} = + \frac{0.185 \cdot 3.5}{0.546} = +1.19^\circ \text{ (Essigester)}$$

$$0.480 \text{ g Ester; } [\alpha]_D^{25} = - \frac{0.102 \cdot 3.45}{0.480} = -0.73^\circ \text{ (Essigester)}$$



2. *Phenylchloroessigsäure-äthylester* (V):  $3\frac{1}{4}$  stdg. Verseifung wie unter E. 1. bei  $p_H$  10 und 63°.

$$0.395 \text{ g Säure; } [\alpha]_D^{25} = + \frac{0.046 \cdot 3.36}{0.395} = +0.39^\circ \text{ (Essigester)}$$

$$0.633 \text{ g Ester; } [\alpha]_D^{25} = - \frac{0.036 \cdot 3.546}{0.633} = -0.20^\circ \text{ (Äthanol)}$$

3. *p-Chlor-mandelsäure-äthylester* (IV):  $2\frac{1}{4}$  stdg. Verseifung wie unter E. 1. bei  $p_H$  9, 1.35 g Ester, 60°.

$$0.417 \text{ g Säure; } [\alpha]_D^{25} = + \frac{0.046 \cdot 3.4}{0.417} = +0.38^\circ \text{ (Essigester)}$$

$$0.893 \text{ g Ester; } [\alpha]_D^{25} = - \frac{0.04 \cdot 3.8}{0.893} = -0.17^\circ \text{ (Essigester)}$$

Dasselbe bei  $p_H$  10 und 22°,  $6\frac{1}{2}$  Stdn.:

$$0.622 \text{ g Säure; } [\alpha]_D^{25} = + \frac{0.028 \cdot 3.6}{0.622} = +0.16^\circ \text{ (Essigester)}$$

$$0.509 \text{ g Ester; } [\alpha]_D^{25} = - \frac{0.042 \cdot 3.5}{0.509} = -0.29^\circ \text{ (Essigester)}$$

Die übrigen Verbindungen waren bei gleichen oder ähnlichen Reaktionsbedingungen optisch nicht aktiv (vgl. Tab. 4).

#### F. Kinetische Messung der Esterhydrolyse

Die Ester II bis VI wurden in 100 g Wasser bzw. Cyclodextrinlösung suspendiert, intensiv gerührt und der gewünschte  $p_H$ -Wert unter ständiger Kontrolle mit der Glaselektrode durch Titrieren mit  $n/10$  NaOH konstant gehalten (Abweichungen höchstens 0.2  $p_H$ -Einheiten). Die Zeit/Verbrauchskurven sind Geraden, da überschüss. Ester als Bodenkörper vorliegt. Die Ergebnisse sind in Tab. 5 und 6 zusammengefaßt.

Tab. 6. Kinetische Messung der Esterhydrolyse bei konstantem  $p_H$

Ester	Menge in ccm	$\alpha$ -Dextrin- Zusatz in g	$\beta$ -Dextrin- Zusatz in g	Verseifungs- Temp. °C	$p_H$	Verbrauch $n/10$ NaOH in ccm nach 15 Min.
V	2.0	—	—	65	9.0	11.0
	2.0	1.29	—	65	9.0	10.5
	2.0	—	1.5	65	9.0	15.4
VI	2.0	—	—	65	9.0	3.20
	2.0	1.29	—	65	9.0	3.25
	2.0	—	1.5	65	9.0	4.50
II	4.0	—	—	25	9.0	2.45
	4.0	0.86	—	25	9.0	2.45
	4.0	—	1.0	25	9.0	2.45
III	2.0	—	—	65	8.0	1.75
	2.0	1.29	—	65	8.0	1.74
	2.0	—	1.5	65	8.0	1.30
IV	3.0	—	—	65	8.0	5.5
	3.0	1.29	—	65	8.0	5.9
	3.0	—	1.5	65	8.0	7.5