

ANGEWANDTE CHEMIE

100. Jahrgang 1988

Heft 8

Seite 1041–1146

Von molekularen Wirten und Gästen sowie ihren Komplexen (Nobel-Vortrag)**

Von Donald J. Cram*

Die Anfänge

Kaum ein Wissenschaftler, dem die Chemie biologischer Systeme auf molekularer Ebene bekannt ist, kann sich ihrem Reiz entziehen. Die Evolution hat chemische Verbindungen hervorgebracht, die so ausgezeichnet organisiert sind, daß sie höchst komplizierte und feine Aufgaben ausführen können. Viele Organiker, die Strukturen von enzymatischen Systemen oder von Nucleinsäuren im Kristall betrachten und die Wunder der Spezifität des Immunsystems kennen, dürften vom Entwerfen und von der Synthese einfacherer organischer Verbindungen träumen, die ähnlich wie die natürlich vorkommenden Substanzen arbeiten. Diesen Wunsch hatte auch ich gegen Ende der fünfziger Jahre. Zu jener Zeit untersuchten meine Mitarbeiter und ich π -Komplexe größerer [m.n]Paracyclophane mit $(\text{NC})_2\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$ und zielten auf Verbindungen ab, bei denen die π -Säure sandwichartig zwischen zwei Benzolringen angeordnet ist. Obwohl wir keine derartigen Einschlußverbindungen erhalten konnten^[1,2], erkannte ich, daß Untersuchungen an hochgeordneten Komplexen für die Nachahmung von Enzymen durch relativ einfache organische Verbindungen essentiell sein dürften.

1967 erschienen Pedersens erste Veröffentlichungen^[3,4] über hochstrukturierte Komplexe aus Alkalimetall-Ionen und Kronenethern. Ich hatte sofort das Gefühl, daß diese

Arbeiten der Einstieg in ein generelles und neues Forschungsgebiet waren. Die Veröffentlichungen von J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage und B. Dietrich aus dem Jahre 1969 über das Entwerfen, die Synthese und die Bindungseigenschaften von Cryptanden^[5,6] erhöhten noch die Anziehungskraft des Themas und führten weitere Möglichkeiten der Komplexchemie vor Augen. Versuche, ab 1968 Diplomanden für die Synthese chiraler Kronenether zu interessieren, hatten keinen Erfolg. 1970 wurden daher mehrere Postdoktoranden auf dieses Thema angesetzt; dies führte im Laufe des Jahres 1973 zu fünf Veröffentlichungen^[7–11]. Zusammen mit Jane M. Cram publizierte ich 1974 eine Übersicht mit dem Titel „Host-Guest Chemistry“, in der unser Zugang zu diesem Forschungsgebiet dargelegt ist^[12].

Aischylos, der Poet und Dramatiker aus Athen, schrieb vor 2500 Jahren: „Die angenehmste aller Verbindungen ist die zwischen Wirt und Gast“^[13]. Die Forschung von meinen Mitarbeitern und mir war in den vergangenen 17 Jahren der angenehmen Verbindung zwischen Wirt und Gast auf der molekularen Ebene gewidmet. Die Bezeichnungen *Wirt*, *Gast*, *Komplex* sowie ihre Bindungskräfte wurden 1977 wie folgt definiert^[14]:

“Complexes are composed of two or more molecules or ions held together in unique structural relationships by electrostatic forces other than those of full covalent bonds ... molecular complexes are usually held together by hydrogen bonding, by ion pairing, by pi-acid to pi-base interactions, by metal to ligand binding, by van der Waals attractive forces, by solvent reorganizing, and by partially made and broken covalent bonds (transition states) ... high structural organization is usually produced only through multiple binding sites ... a highly structured mo-

[*] Prof. Dr. D. J. Cram
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California at Los Angeles
Los Angeles, CA 90024 (USA)

[**] Copyright © The Nobel Foundation 1988. – Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Druck einer deutschen Fassung des Vortrags.

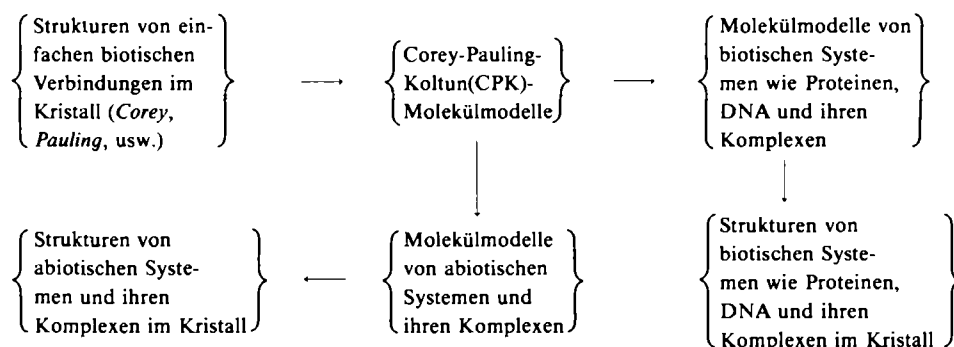
molecular complex is composed of at least one host and one guest component ... a host-guest relationship involves a complementary stereoelectronic arrangement of binding sites in host and guest ... the host component is defined as an organic molecule or ion whose binding sites converge in the complex ... the guest component is defined as any molecule or ion whose binding sites diverge in the complex ...^[*]

Gemäß diesen Definitionen sind die Wirtverbindungen die synthetischen Gegenstücke der Rezeptorbindungsstellen in der Biochemie und die Gastverbindungen die Gegenstücke der Substrate, Inhibitoren oder Cofaktoren. Diese Begriffe und Vorstellungen haben international weite Verbreitung gefunden^[15]. Ein neues Forschungsgebiet macht auch eine neue Terminologie notwendig, die – sofern sie streng definiert ist – Gedankengänge durch Analogieschluß erleichtert und Forschungsarbeit gedeihen läßt.

Von Anfang an benutzten wir Corey-Pauling-Koltun(CPK)-Molekülmodelle^[16]. Sie dienten als eine Art Kompaß auf einem kartographisch noch nicht vermessenen Meer voller synthetisierbarer Zielemoleküle. Hunderte von Stunden haben wir damit verbracht, CPK-Modelle potentieller Komplexe zu bauen, um daraus eine Hitliste von Forschungszielen zu erstellen. Dann wurden die Wirtverbindungen von meinen Mitarbeitern synthetisiert, um zu untersuchen, ob sie auch die erwarteten Gastbindungsei-

C. N. Knobler, Dr. E. F. Maverick und Dr. I. Goldberg, die alle an der University of California at Los Angeles (UCLA) arbeiten, die Strukturen von über 50 Komplexen und weiteren 25 Wirtverbindungen bestimmt. Diese Strukturen haben unseren Glauben in Überzeugung verwandelt. Schema 1 zeigt die Schritte auf, die bei der Verknüpfung *biotischer* Komplexe der Evolutionschemie mit unseren *abiotischen* über CPK-Molekülmodelle entworfenen Komplexen beteiligt sind^[17].

Bei der Molekülplanung haben wir das einleuchtende Prinzip der gegenseitigen Erkennung intensiv genutzt: "to complex, hosts must have binding sites which cooperatively contact and attract binding sites of guests without generating strong nonbonded repulsions"^[18]. Man kennt drei Typen von Komplexen: 1) Anlagerungskomplexe, 2) Einlagerungskomplexe, 3) Einschlußkomplexe (Käfigkomplexe). Sie lassen sich folgendermaßen veranschaulichen: Der Typ 1 erinnert an einen Vogel, der auf einem Ast sitzt, an ein Ei, das aus einem Eierbecher herausragt, oder an eine Eiskugel in einer Waffeltüte; der Typ 2 ist ähnlich einem Ei, das in einem Nest liegt, einem Baby, das in seiner Wiege schlummert, oder einem Schwert, das in seiner Scheide steckt; der Typ 3 ist nicht unähnlich einer Nuß in ihrer Schale, einer Bohne in ihrer Hülse oder einer Larve in ihrem Kokon. Schema 2 gibt einen Vergleich zwischen den CPK-Modellen von 1–3 als Beispiele für die drei Komplextypen und deren wirklichen Strukturen^[19,20].



Schema 1. Korrelation der Strukturen biotischer und abiotischer Verbindungen über CPK-Modelle.

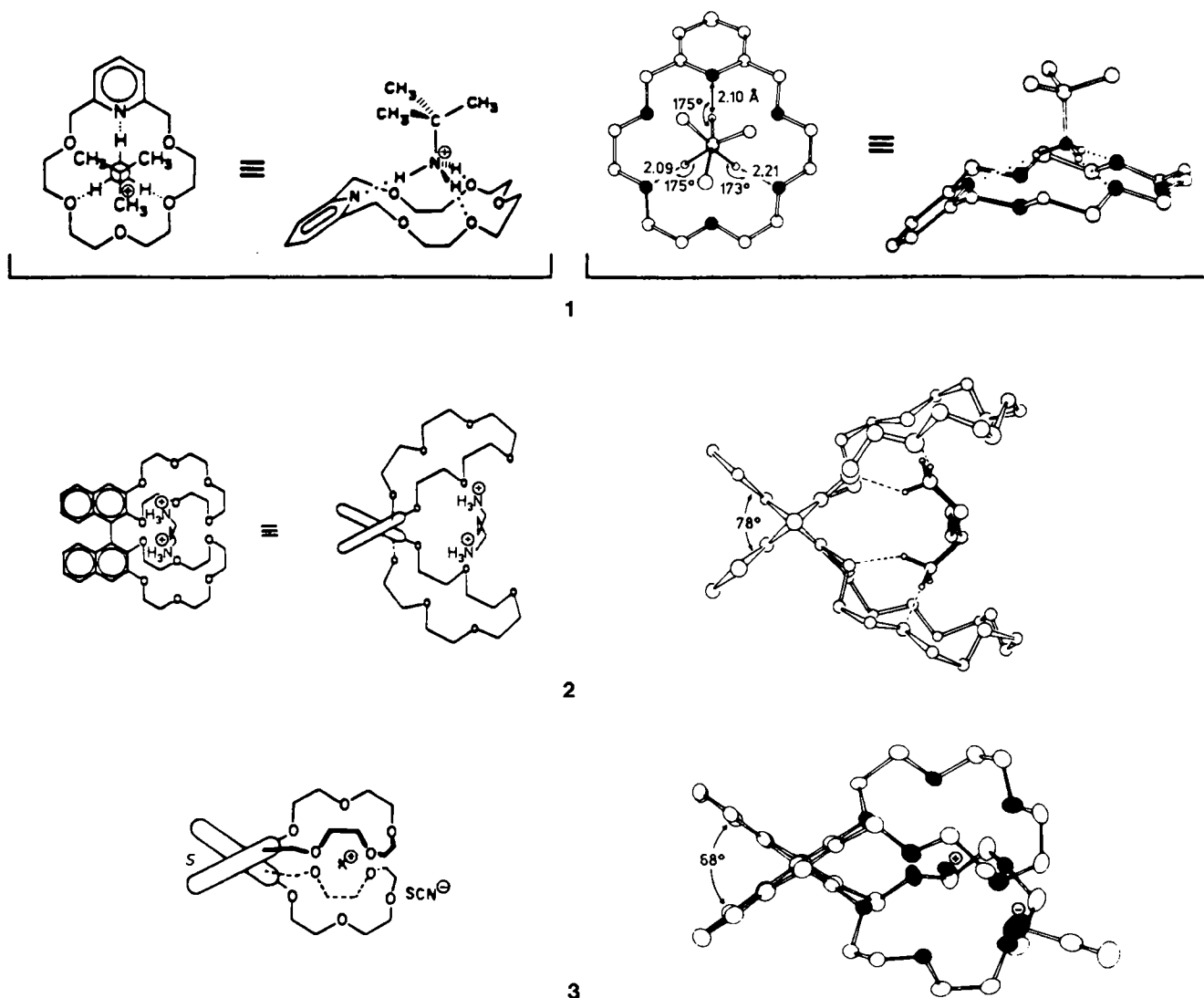
genschaften aufwiesen. Schließlich wurden Kristallstrukturanalysen der Wirtverbindungen und ihrer Komplexe durchgeführt, um die Erwartungen aus den Modelluntersuchungen mit dem Resultat des Experiments vergleichen zu können. Bis Ende 1986 hatten Dr. K. N. Trueblood, Dr.

Das Prinzip der Präorganisation

Die Kristallstrukturanalysen von Pedersen^[18] Krown^[21] und Lehn^[22,23] zeigten, daß bei diesen Verbindungen im unkomplexierten Zustand weder ein Hohlraum noch konvergent angeordnete Bindungsstellen vorliegen. Vergleiche zwischen den Strukturen des Wirts 4 und seines K⁺-Komplexes 5 sowie des Wirts 6 und des zugehörigen K⁺-Komplexes 7 weisen darauf hin, daß der Wirt im Komplexbildungsschritt sowohl konformativ umgewandelt als auch desolvatisiert werden muß.

Wir haben mit Hilfe von CPK-Molekülmodellen den Liganden 8 entworfen, dessen Sauerstoffatome keine andere Wahl haben, als sich oktaedrisch um einen erzwungenen sphärischen Hohlraum mit Komplementarität für Li⁺ (9) und Na⁺-Ionen (10) anzuordnen. Den vollständig präorganisierten Ligandensystemen haben wir den „Familiennamen“ *Sphärand* gegeben, und ihre Komplexe, die wie 7

[*] „Komplexe bestehen aus zwei oder mehr Molekülen oder Ionen, die in einzigartigen strukturellen Beziehungen durch andere elektrostatische Kräfte als die in reinen kovalenten Bindungen zusammengehalten werden ... Molekülkomplexe werden gewöhnlich durch Wasserstoffbrücken, Ionenpaarbindungen, π -Säure- π -Base-Wechselwirkungen, Metall-Ligand-Bindungen, van-der-Waals-Anziehungskräfte, Lösungsmittel-Reorganisation oder partielle kovalente Bindungen (Übergangszustände) zusammengehalten ... hohe strukturelle Organisation wird gewöhnlich nur durch das Vorhandensein mehrerer Bindungsstellen bewirkt ... ein hochstrukturierter Molekülkomplex besteht aus mindestens einem Wirt und einem Gast ... zu einer Wirt-Gast-Beziehung gehört eine komplementäre stereoelektronische Anordnung der Bindungsstellen von Wirt und Gast ... die Wirtverbindung ist als ein organisches Molekül oder Ion definiert, dessen Bindungsstellen im Komplex konvergieren ... die Gastkomponente ist ein beliebiges Molekül oder Ion, dessen Bindungsstellen im Komplex divergieren ...“

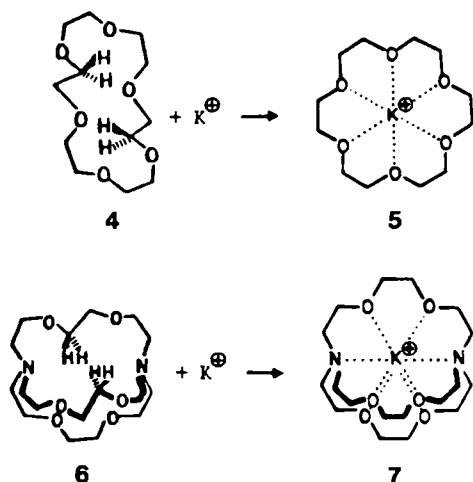


Schema 2. Beispiele für die drei Komplextypen. 1 ist ein Anlagerungs-, 2 ein Einlagerungs- und 3 ein Einschlußkomplex. Links: Modellstruktur; rechts: Struktur im Kristall.

vom Einschlußtyp (Käfigtyp) sind, bezeichnen wir als *Sphäraplexe*^[24]. Die Synthesen von 8–10 und ihre Strukturen 11–13 sind beschrieben^[25]. Wie erwartet weist 11 ein von 24 Elektronen umsäumtes Loch auf, wobei die Elek-

tronen durch je sechs Aryl- und Methylgruppen gegen Solvation abgeschirmt sind. 11, 12 und 13 sind fast identische schneeflockenähnliche Strukturen. Somit ist die Verbindung 8 der erste gezielt synthetisierte Ligand, der schon während der Synthese und nicht erst bei der Komplexbildung vollständig organisiert wurde.

Um die Freien Bindungsenergien zwischen lipophilen Wirten H und Pikratsalzen von Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+ , NH_4^+ , CH_3NH_3^+ und $t\text{BuNH}_3^+$ als Gästen G bestimmen zu können, haben wir folgendes Verfahren entwickelt: Die Gastsalze G^{Pic} werden bei 25°C in Gegenwart des Wirts und ohne ihn zwischen CDCl_3 und D_2O verteilt. Aus den Verteilungskoeffizienten können die K_s - [L mol⁻¹] und die $-\Delta G^0$ -Werte [kcal mol⁻¹] berechnet werden [Gl. (a)]. Dies ist eine schnelle und zuverlässige Methode, um $-\Delta G^0$ -Werte in D_2O -gesättigtem CDCl_3 im Bereich von 6–16 kcal mol⁻¹ zu bestimmen^[26]. Höhere Werte (bis 22 kcal mol⁻¹) wurden über Gleichgewichtsexperimente zwischen Komplexen mit bekannten und solchen mit unbekannten $-\Delta G^0$ -Werten erhalten^[18, 27, 28]. Andere wurden aus gemessenen k_{-1} - und k_1 -Werten gewonnen (alles im



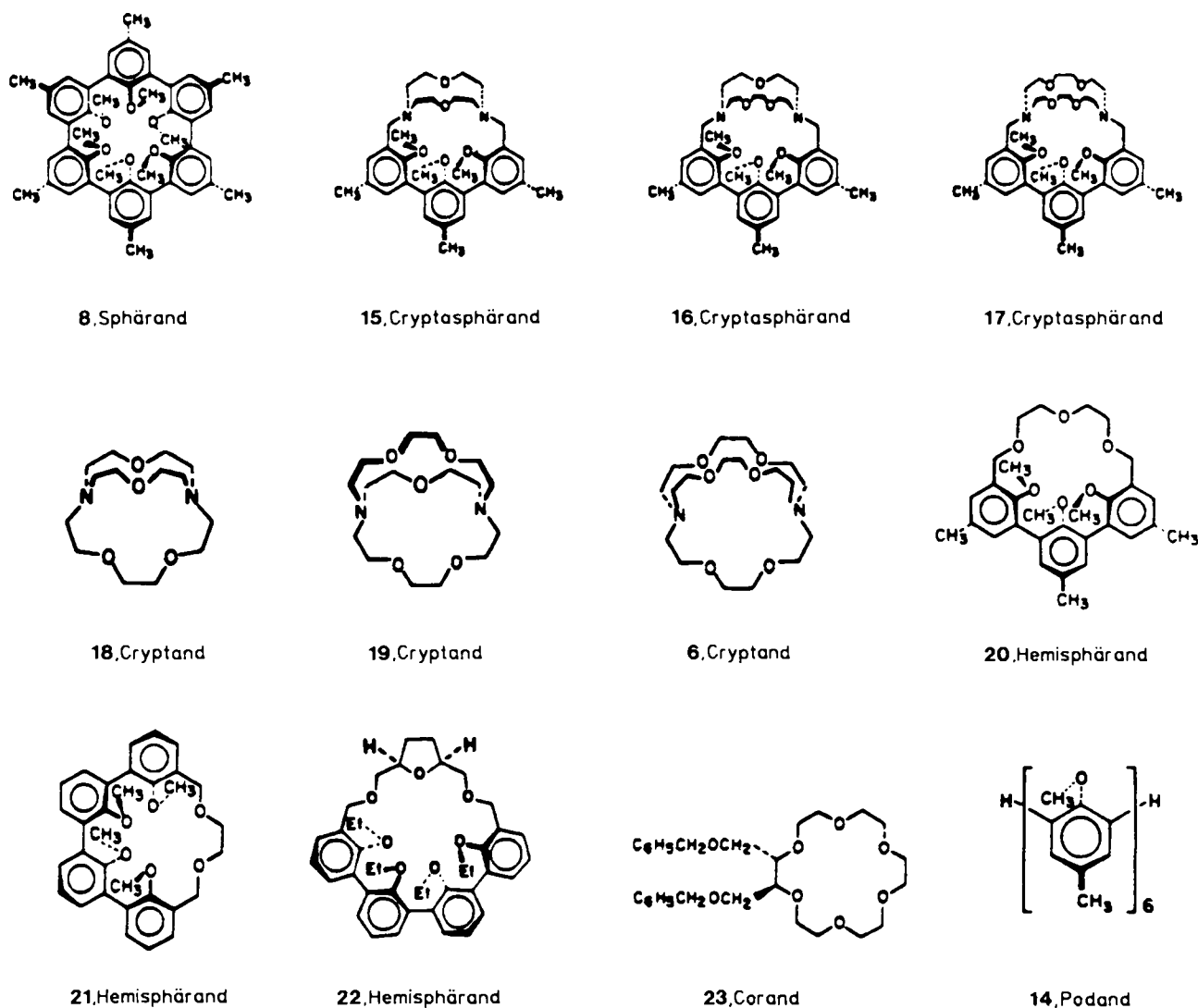
Schlußfolgerung läßt sich als „Prinzip der Präorganisation“ formulieren: „Je besser Wirte und Gäste zur Bindung und zur schwachen Solvation schon *vor* der Komplexbildung ausgelegt sind, desto stabiler werden ihre Komplexe sein“. Die Präorganisation schließt sowohl enthalpische als auch entropische Anteile ein, da die Solvation beide Komponenten enthält^[29]. Ferner sind bindende Konformationen mitunter sehr enthalpiereich. So sind die Benzolringe im Sphäranden **8** und in den Sphäraplexen **9** und **10** etwas aus der üblichen planaren Anordnung herausgedreht, um den räumlichen Ansprüchen der sechs Methoxygruppen Genüge zu leisten^[30]. Da zudem die Anisylgruppe an sich ein schwacher Ligand ist^[31,32], kann die Tatsache, daß **8** ein so starker Komplexbildner ist, als extremes Beispiel für den Einfluß der Präorganisation gesehen werden.

Wirtfamilien lassen sich – vorausgesetzt man betrachtet ihre Bindung an die optimal komplementären Gäste – nach ihren $-\Delta G^0$ -Werten ordnen: Sphäranden > Cryptasphäranden > Cryptanden > Hemisphäranden > Coranden > Podanden (Schema 3). Corand ist der „Familiennamen“ für modifizierte Kronenether^[33]. Der Sphäraplex **9** ($= 8 \cdot \text{Li}^+$) weist einen $-\Delta G^0$ -Wert von größer 23

kcal mol⁻¹ auf. Für die Cryptasphäraplexe **15**·Na⁺, **16**·Na⁺ und **17**·Cs⁺^[34] ergeben sich Werte von 20.6, 21.0 bzw. 21.7 kcal mol⁻¹^[27]. Die Cryptaplexe **18**·Li⁺, **19**·Na⁺ und **6**·K⁺ haben $-\Delta G^0$ -Werte von 16.6, 17.7 bzw. 18.0 kcal mol⁻¹^[27] und die Hemisphäraplexe **20**·Na⁺, **21**·Na⁺ und **22**·K⁺ solche von 12.2, 13.5 bzw. 11.6 kcal mol⁻¹^[35,36]. Der Coraplex **23**·K⁺ weist einen $-\Delta G^0$ -Wert von 11.4 kcal mol⁻¹ auf^[26,37], der Podaplex **14**·M⁺ einen von kleiner als 6 kcal mol⁻¹^[29]. Obwohl Anzahl und Art der Bindungsstellen mit Sicherheit diese Werte beeinflussen, dürfte das Ausmaß der Präorganisation der Wirtverbindung für die Reihenfolge ausschlaggebend sein.

Die strukturelle Erkennung

So wie die Präorganisation der entscheidende Faktor für die Bindungsstärke ist, ist die Komplementarität der entscheidende Faktor für die strukturelle Erkennung. Die Bindungsenergie an einer einzelnen Kontaktstelle beträgt höchstens einige kcal mol⁻¹, d. h. viel weniger als bei einer kovalenten Bindung. Für die Bildung einer bestimmten



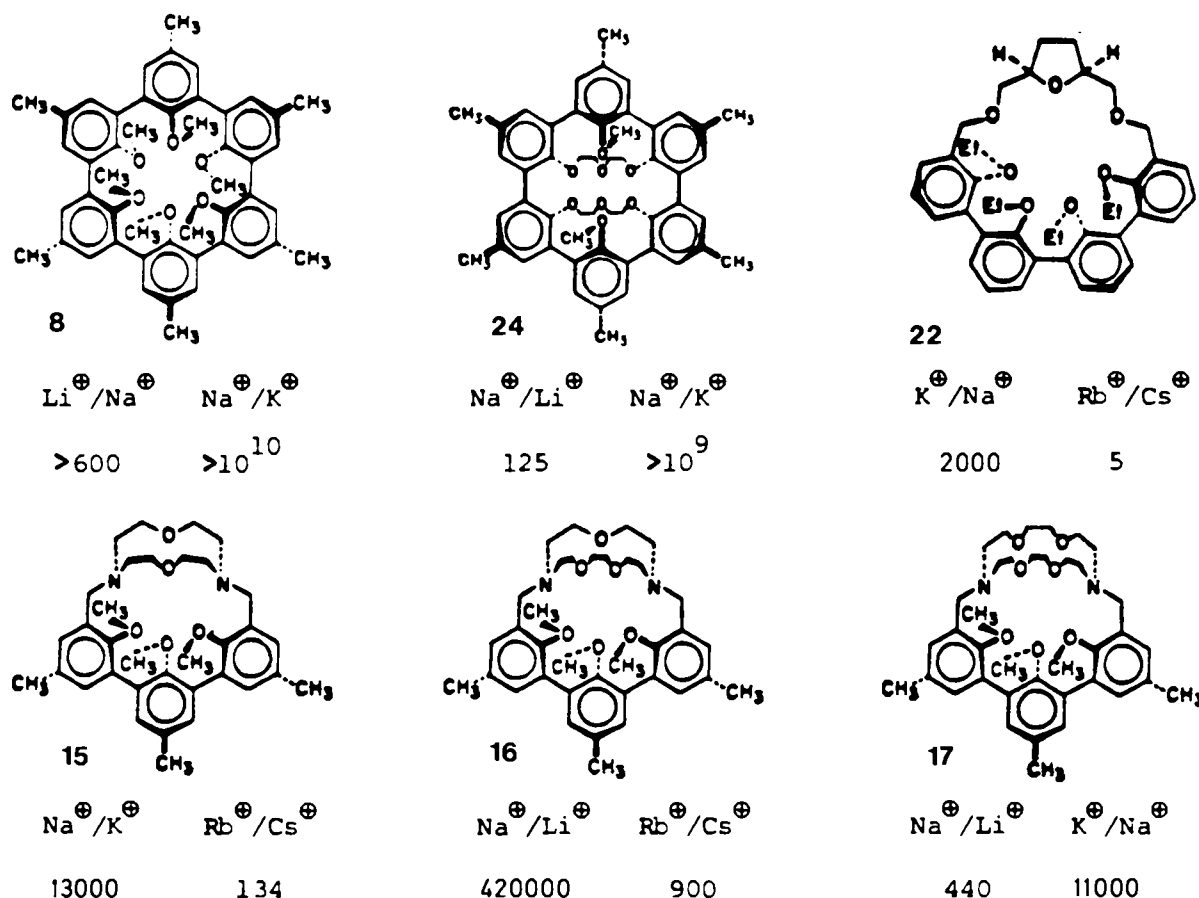
Schema 3. Wirtstrukturen geordnet nach fallenden $-\Delta G^0$ -Werten für die Bindung von Pikraten mit optimaler Komplementarität des Kations bei 25°C in D₂O-gesättigtem CDCl₃.

Komplexstruktur sind Kontakte zwischen Wirt und Gast an mehreren Stellen erforderlich. Solche Kontakte hängen davon ab, ob Bindungsstellen in den komplexierenden Partnern komplementär angeordnet sind.

Eine gute Möglichkeit zur Korrelation von struktureller Erkennung und Wirt-Gast-Struktur bieten die K_A -Werte für die Assoziation von Sphäranden, Cryptasphäranden, Cryptanden und Hemisphäranden mit den verschiedenen Alkalimetallpikraten in D_2O -gesättigtem $CDCl_3$ bei $25^\circ C$. In Schema 4 sind die Verhältnisse K_A^+/K_A^+ für verschiedene Wirte, die zwei im Periodensystem aufeinanderfolgende Alkalimetall-Ionen A und A' binden, aufgeführt^[33].

Metall-Ionen Kontakt zu sämtlichen Heteroatomen haben, während dies auf das Na^+ -Ion im Komplex $17 \cdot Na^+$ nicht zutrifft. Hier handelt es sich also um ein anschauliches Beispiel für Komplementarität gegen Nicht-Komplementarität. Das Verhältnis K_A^+/K_A^+ für $17 \cdot K^+/17 \cdot Na^+$ beträgt 11000 (Schema 4)^[34].

Ordnet man die Wirkklassen nach fallendem Vermögen, zwischen den Alkalimetall-Ionen als Gästen unterscheiden zu können, ergibt sich folgende Reihe: Sphäranden > Cryptasphäranden \approx Cryptanden > Hemisphäranden > Coranden > Podanden. Diese Reihenfolge ist der für die Präorganisation von Wirten ähnlich, sie gilt hier aber nicht



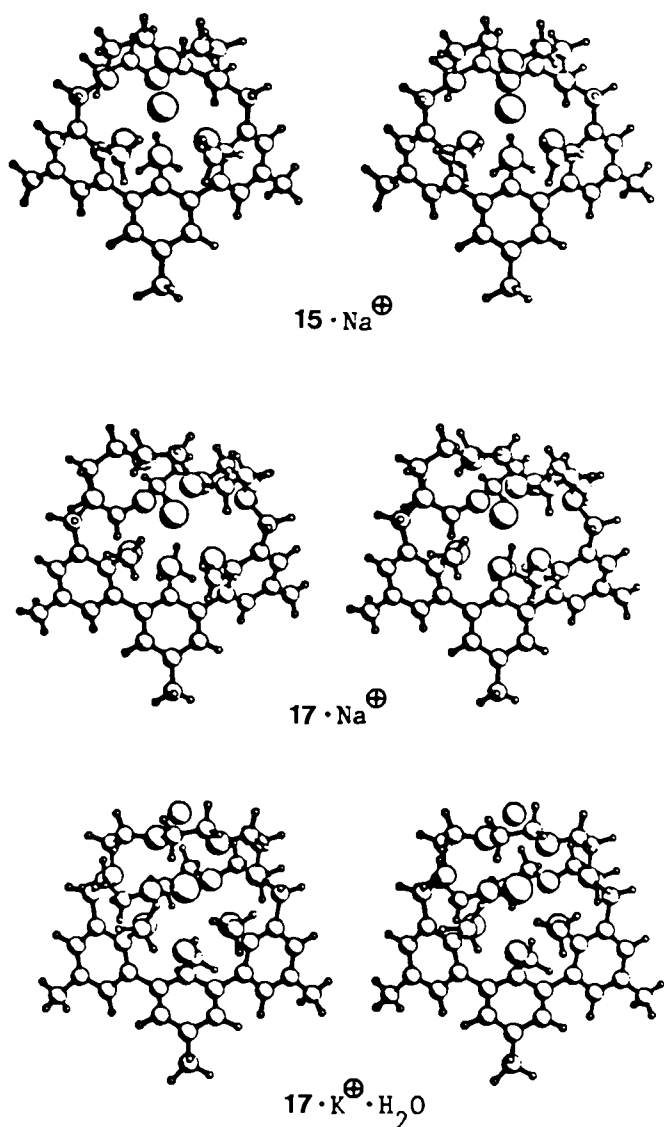
Schema 4. Strukturelle Erkennung ausgedrückt durch die Verhältnisse K_A^+/K_A^+ für Alkalimetallpikrate bei $25^\circ C$ in D_2O -gesättigtem $CDCl_3$.

Man beachte, daß Werte größer 10^{10} bei Sphäranden beobachtet werden, die Na^+ besser binden als K^+ . Beim Cryptasphäranden 15 beträgt der Wert 13000. Die höchsten Werte für Wirte, die K^+ besser binden als Na^+ , wurden für den Cryptasphäranden 17 (11000) und den Hemisphäranden 22 (2000) festgestellt. Der höchste Wert für einen Wirt, der Li^+ besser bindet als Na^+ , wurde beim Cryptanden 18 (4800) gefunden. Diese Selektivitäten sind wegen der physiologischen Bedeutung der genannten Ionen wichtig. Man ist dabei, die entsprechenden Wirte, zum Teil in modifizierter Form, für die medizinische Diagnostik kommerziell zu nutzen.

Schema 5 zeigt Stereobilder der Strukturen der Einschlußkomplexe $15 \cdot Na^+$, $17 \cdot Na^+$ und $17 \cdot K^+$. Man beachte, daß in den Komplexen $15 \cdot Na^+$ und $17 \cdot K^+$ die

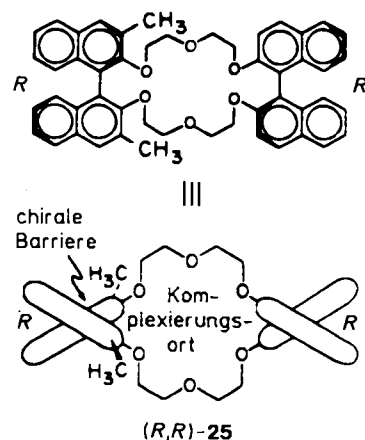
so streng. In einigen Fällen führen ziemlich kleine Strukturänderungen zu einer beträchtlichen Streuung der $-\Delta G^0$ -Werte für die Bindung unter unseren Standardbedingungen^[33].

Chirale Erkennung bei der Komplexbildung ist für die strukturelle Erkennung bei biotischen Komplexbildungsvorgängen von fundamentaler Bedeutung. Um zu untersuchen, inwieweit eine Wirtverbindung zwischen Enantiomeren bei der Komplexbildung der Salze von Aminosäuren und Aminosäureestern in Lösung unterscheiden kann, haben wir 25 in enantiomerenreiner Form synthetisiert. Es kam uns darauf an, ein System zu konzipieren, das mindestens eine C_2 -Achse enthält, da ein derartiger Wirt für angelagerte Gäste *seitengleich* ist. Die Lösungen der Salze von racemischen Aminosäuren oder deren Estern in D_2O

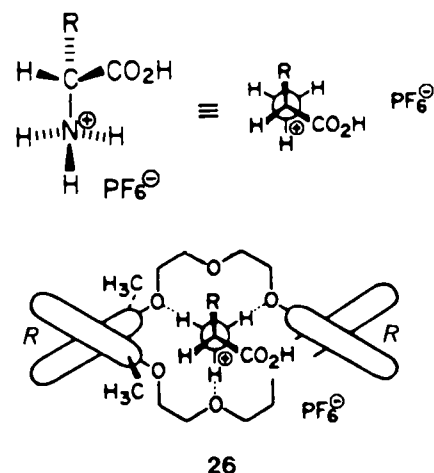


Schema 5. Stereobilder der Strukturen von Cryptasphäraplexen im Kristall.

wurden jeweils mit einer Lösung von (R,R) -25 in CDCl_3 bei 0°C extrahiert. Wie aufgrund von CPK-Molekülmodellen vorhergesagt, wurden die D-Enantiomere bevorzugt in die organische Phase extrahiert. Die Faktoren für die chirale Erkennung bewegen sich zwischen einem Maximum von 31 für $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{NH}_3\text{PF}_6$ und einem Minimum von 2.3 für $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{NH}_3\text{ClO}_4$. Diese Werte



entsprechen Differenzen von 1.9 bzw. $0.42 \text{ kcal mol}^{-1}$ in den Freien Energien der jeweiligen diastereomeren Komplexe. Die Ergebnisse lassen sich so deuten, daß im Falle der (R,R) -D-Konfigurationen, wie im Komplex 26 veranschaulicht, Komplementarität zwischen Wirt und Gast vorliegt, während dies für die (R,R) -L-Konfigurationen nicht gilt^[38,39].



Wir haben eine Vorrichtung zur Trennung der Salze von Aminosäure- und Aminosäureester-Racematen entworfen, gebaut und erprobt. Sie ist in Abbildung 1 gezeigt. Man macht dabei von der chiralen Erkennung beim Transport der Salze von Aminosäuren oder deren Estern durch eine lipophile, flüssige Membran Gebrauch. Aus dem mittleren Reservoir der W-förmigen Röhre, die mit einer wäßrigen Lösung des racemischen Salzes gefüllt ist, wird das L-Enantiomer von (S,S) -25 im linken CHCl_3 -Reservoir aufgenommen und in die linke wäßrige Schicht befördert, während das D-Enantiomer von (R,R) -25 über das rechte CHCl_3 -Reservoir in die rechte wäßrige Phase transportiert wird. Zur thermodynamischen Triebkraft für das Funktionieren der Anlage gehört der Ersatz von energiesenkender Mischungsentropie durch energiesenkende Verdünnungsentropie für jedes Enantiomer. Um die Konzentrationsgradienten, die für die Wanderung der Enantiomere in beiden Armen der W-förmigen Röhre maßgebend sind, aufrecht zu erhalten, wird ständig frischer racemischer Gast in das mittlere Reservoir eingebracht, und L- und D-Gast werden mit einem Enantiomerenüberschuß von 86–90% (für $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{NH}_3\text{PF}_6$) kontinuierlich aus dem linken bzw. rechten Reservoir entfernt^[40].

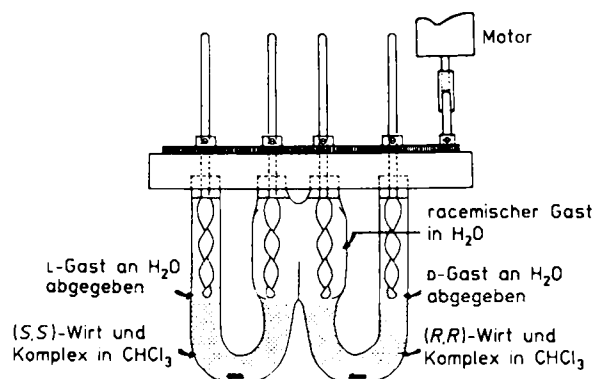
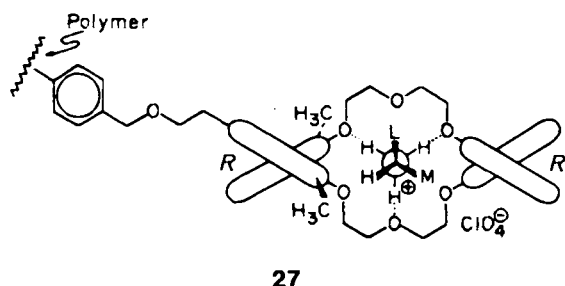


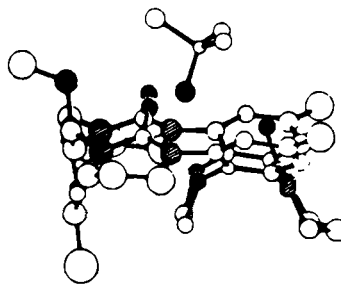
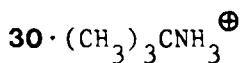
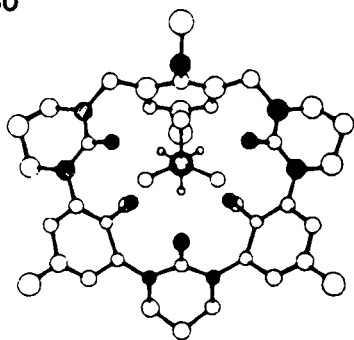
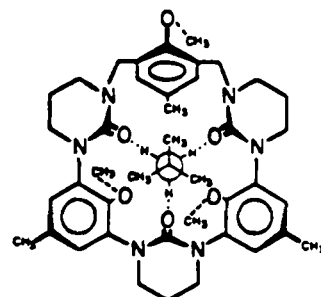
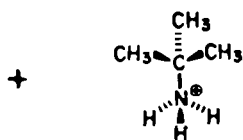
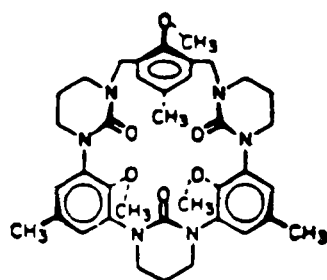
Abb. 1. Vorrichtung zur Enantiomerentrennung.

In einem anderen Experiment haben wir den funktionellen Teil von (*R,R*)-**25** über eine äußere Position im Molekül kovalent an ein hochvernetztes Harz (Polystyrol-Divinylbenzol) angeheftet, wodurch ein polymer verankerter Wirt mit durchschnittlich etwa 18 000 Masseneinheiten pro aktiver Bindungsstelle resultiert. Mit dieser Substanz (Wirtteil von **27**) konnte vollständige Enantiomerenentrennung bei einer Reihe von Aminosäuresalzen erreicht werden. Das Verhalten bei der chromatographischen Trennung entsprach dem in den vorausgegangenen Extraktions- und Transportexperimenten und hat sich analytisch wie präparativ als nützlich erwiesen. Die Trennfaktoren liegen zwischen 26 und 1.4, und die Komplexe mit (*R,R*)-D- und (*S,S*)-L-Konfigurationen sind immer die stabileren. Als mögliche Struktur für den stabileren Komplex bei einem (*R,R*)-Wirt kommt **27** in Frage^[41].

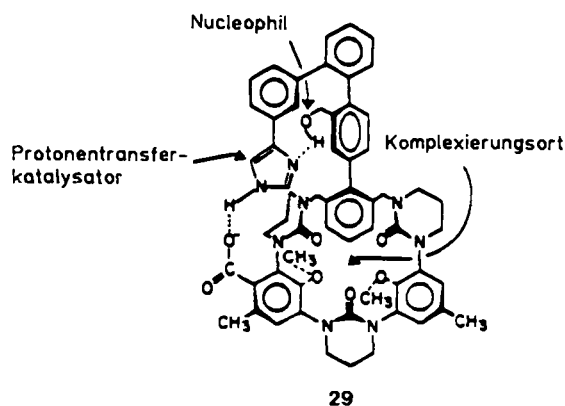
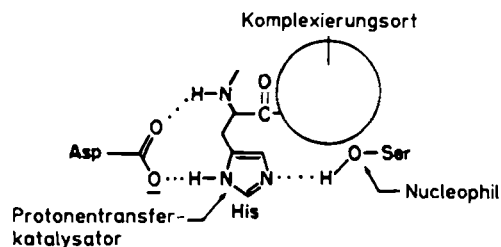


Liganden zur partiellen Transacylase-Nachahmung

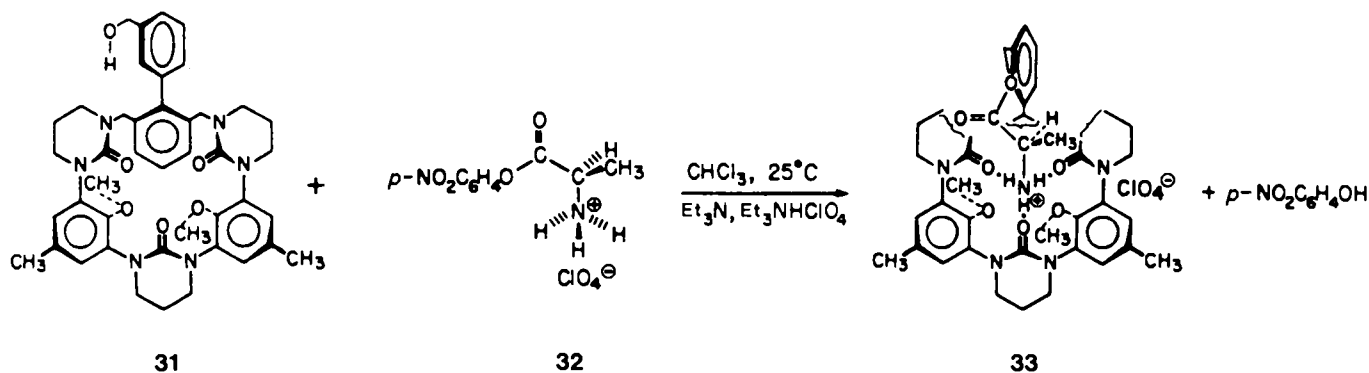
Das Entwerfen und die Synthese von Wirtverbindungen, die Enzyme nachahmen können, zählen zu den reizvollsten und anspruchsvollsten Aufgaben der Organischen Chemie. Wir beschlossen, mit Versuchen zur Nachahmung der Transacylase zu beginnen, weil der Wirkungsmechanismus dieser Enzyme schon sehr sorgfältig untersucht war.



In der aktiven Stelle von Chymotrypsin sind eine Bindungsstelle, eine nucleophile Hydroxy-, eine Imidazol- und eine Carboxylatgruppe in einer Anordnung vereint, die – wie in **28** gezeigt – in hohem Maße durch H-Brückenbindungen präorganisiert ist. Mit Hilfe von Molekülmodellen haben wir **29** als das „Endziel“ einer Wirtverbindungssynthese konzipiert, da es annähernd dieselbe Anordnung von Gruppen wie **28** aufweist.



Ohne Erfahrungen an einfacheren Modellverbindungen erschien uns die Synthese von **29** allerdings als viel zu kompliziert. Mit anderen Worten, wir näherten uns **29** schrittweise. Zunächst wurde Verbindung **30** synthetisiert und festgestellt, daß sie *t*BuNH₃Pic in D₂O-gesättigtem

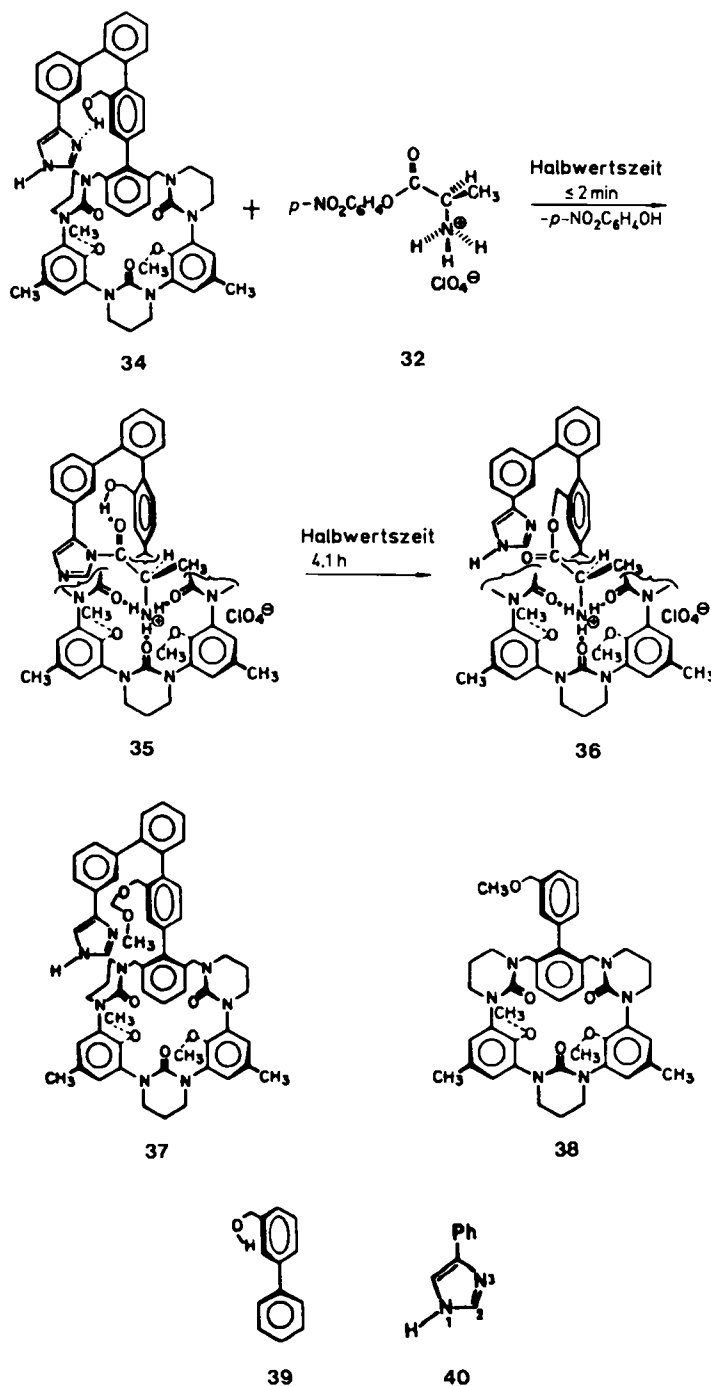


CDCl_3 mit $-\Delta G^0 = 13.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ bindet. Der Komplex $30 \cdot r\text{BuNH}_3^+$ wies die erwartete Struktur auf^[42]. Entsprechend haben wir Verbindung **31** hergestellt und gefunden, daß $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{Pic}$ und NaPic von ihr unter unseren Standardbedingungen mit $-\Delta G^0$ -Werten von 12.7 bzw. 13.6 kcal mol^{-1} gebunden werden^[43]. Die Wirtverbindung **31** wurde mit **32** acyliert; dabei entstanden **33** und *p*-Nitrophenol. Die Bildungskinetik von **33** wurde in CHCl_3 gemessen; sie war erster Ordnung bezüglich des $\text{Et}_3\text{N}/\text{Et}_3\text{NHClO}_4$ -Pufferverhältnisses. Folglich wirkt das Acylium-Ion als Nucleophil. Die Geschwindigkeitskonstante der Acylierung von **31** durch **32** ist nach Berechnung um ca. 10^{11} größer als die für die Acylierung der nichtkomplexierenden Modellverbindung 3-Phenylbenzylalkohol^[44]. Dieser hohe Wert macht deutlich, daß das Zusammenbringen und Orientieren von Reaktanten durch die Bildung hochstrukturierter Komplexe zu einer enormen Beschleunigung der Geschwindigkeit führen kann. Fügt man dem Medium NaClO_4 zu, wird die Geschwindigkeit der Acylierung von **31** um mehrere Zehnerpotenzen herabgesetzt. Folglich unterliegt die Acylierung von **31**, wie die der Serin-Esterasen, kompetitiver Hemmung.

Wir haben dann eine 30stufige Synthese für **34** konzipiert und ungefähr 0.5 g der Substanz hergestellt^[45]. **34** vereint die Bindungsstelle, die nucleophile Hydroxygruppe und die Imidazoleinheit als Protonentransferagens in ein- und demselben Molekül. Ihr fehlt nur noch die Carboxylatgruppe zur Zielverbindung **29**. Die Verbindung **34** komplexiert $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{Pic}$ und NaPic in D_2O -gesättigtem CDCl_3 bei 25°C mit $-\Delta G^0$ -Werten von 11.4 bzw. 13.6 kcal mol^{-1} . In Pyridin/Chloroform acyliert das Aminosäureestersalz **32** die Imidazolgruppe von **34** augenblicklich zu **35**, das dann viel langsamer **36** ergibt. In Abwesenheit einer Base ist die Geschwindigkeitskonstante für die Acylierung von **34** durch **32** in Chloroform um den Faktor 10^5 größer als für die Acylierung gleich molarer Mischungen mit den nichtkomplexierenden Modellschubstanzen **39** und **40** unter denselben Bedingungen. Dieselbe Geschwindigkeit wird erhalten, wenn **34** durch **37** ersetzt wird. Folglich sind die Imidazolgruppen in **34** und **37** die Stellen, die acyliert werden. Durch Einbringen von NaClO_4 als kompetitivem Hemmer der Komplexbildung in das Medium wird die Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit weitgehend aufgehoben. **32** acyliert Imidazol **40** in Gegenwart von **38** um den Faktor 10 schneller. Infolgedessen ist komplexiertes **32** ein besseres Acylierungsmittel als freies **32**.

Die Nachteile beim Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten von Reaktionen mit unterschiedlicher Molekula-

rität werden vermieden, wenn man sich auf unkomplexiertes **34** oder **37**, nichtkomplexierendes Imidazol **40** und unkomplexiertes Acylierungsmittel **32** als Standard-Aus-



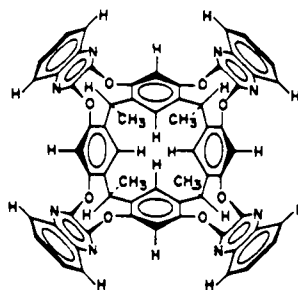
gangszustände und auf die geschwindigkeitsbestimmenden Übergangszustände der Transacylierung als Standard-Endzustände der Reaktionen bezieht. Bei dieser Vorgehensweise erscheint K_a im Ausdruck für die Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung, wenn die Komplexbildung der Acylierung vorausgeht. Die resultierenden Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung für die Acylierung von **34** oder **37** durch **32** sind um 10^{10} bzw. 10^{11} größer als die Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung für die Acylierung von **40** durch **32**. Dies zeigt sehr deutlich, daß durch Komplexbildung Übergangszustände bei der Transacylierung außerordentlich stabilisiert werden können und daß dies einen starken Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit verglichen mit Reaktionen über nichtkomplexbildende Übergangszustände bewirken kann^[46]. In einer anderen Arbeitsgruppe wurde nachgewiesen, daß bei Chymotrypsin zuerst die Imidazolgruppe durch Ester nichtspezifischer Substrate acyliert wird^[47].

Diese Untersuchungen verdeutlichen, daß voll synthetische Systeme entworfen und hergestellt werden können, um folgende Eigenschaften von Enzymen nachzuahmen: die Fähigkeit, über Komplexbildung einen immensen Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit zu erreichen, und die Empfindlichkeit für kompetitive Hemmung. Mit einem anderen chiralen System haben wir gezeigt, daß ein synthetischer Wirt in der Lage ist, zwischen enantiomeren Reaktanten zu unterscheiden^[48,49]. Die weitere Entwicklung dieses Forschungsgebietes wird sicherlich zu synthetischen Systemen für viele andere der bemerkenswerten Eigenschaften enzymatischer Systeme führen. Durch unsere Ergebnisse sind bereits einige Strategien und Methoden aufgezeigt, die in diesem expandierenden Forschungszweig Anwendung finden könnten.

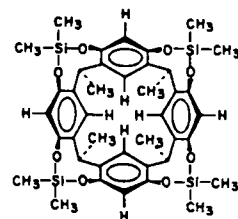
Cavitanden – synthetische molekulare Gefäße

Obwohl man erzwungenen Hohlräumen mit molekularen Dimensionen in enzymatischen Systemen, in DNA oder RNA häufig begegnet, kommen sie unter den etwa sieben Millionen synthetischen organischen Verbindungen fast überhaupt nicht vor. In der Biologischen Chemie spielen solche Hohlräume eine wichtige Rolle, weil sie konkave Oberflächen mit konvergenten funktionellen Gruppen bereitstellen, um Substrate zu binden und deren Reaktionen zu katalysieren. Um synthetische biomimetische Systeme konzipieren, entwickeln und untersuchen zu können, müssen einfache Synthesewege für Verbindungen gefunden werden, die erzwungene konkave Oberflächen mit Dimensionen aufweisen, die ein Umschließen von einfachen Molekülen oder Ionen möglich machen. Wir verwenden den Namen *Cavitand* für diese Verbindungsklasse^[50].

Zu den Cavitanden, die gezielt hergestellt und untersucht wurden, zählen die Verbindungen **42–45**. Für viele davon war **41** die Ausgangsverbindung, deren Struktur und konformative Beweglichkeit A. G. S. Högberg bestimmt hat^[51]. **41** kann in guter Ausbeute aus Resorcin,



44

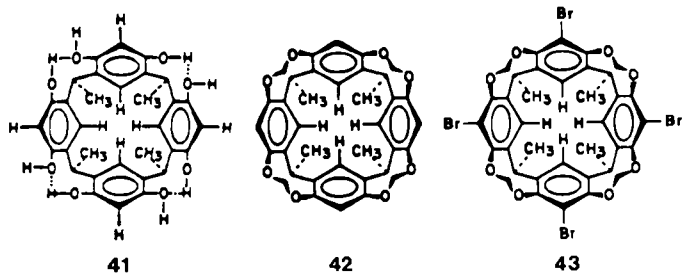


45

Acetaldehyd und einer Säure hergestellt werden. Wir haben **41** und seine Derivate durch zusätzlichen vierfachen Ringschluß in der Weise versteift, daß die Verbindungen **42–45** resultierten^[50,52].

Wie nach Untersuchungen an Molekülmodellen zu erwarten, kristallisieren **42–45** nur als Solvate, da diese starren Moleküle ihre Lücken weder inter- noch intramolekular füllen können. Sie haben die Form von unterschiedlich tiefen Schüsseln, die auf vier Methyl-„Füßen“ ruhen. Verbindung **42** kristallisiert mit SO_2 , CH_3CN und CH_2Cl_2 , Molekülen, zu denen sie Komplementarität aufweist (Überprüfung an Molekülmodellen). Der Cavitand **43**, dessen Hohlraum tiefer ist, kristallisiert mit einem Äquivalent CHCl_3 . Die Kristallstrukturanalysen von $\text{42} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ und $\text{43} \cdot \text{CHCl}_3$ zeigten, daß es sich – wie vorausgesagt – um Caviplxe handelt^[53]. Der Cavitand **44** hat die Form einer Vase. Er kristallisiert mit einem Äquivalent $(\text{CH}_3)_2\text{NCHO}$, das – dem Modell nach – die richtige Größe für sein Inneres hat. Das Amid kann weder durch hohe Temperatur noch durch niedrigen Druck entfernt werden, wird aber leicht von CHCl_3 verdrängt. Es sieht so aus, als ob 1.5 Äquivalente CHCl_3 an die Stelle von $(\text{CH}_3)_2\text{NCHO}$ träten^[50].

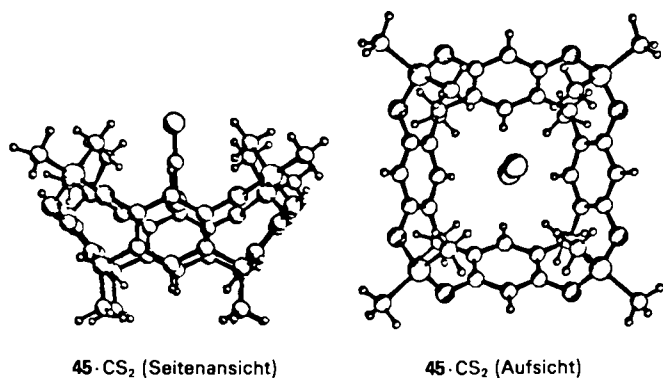
Umsetzung des Octols **41** mit R_2SiCl_2 führte zu einer Reihe von Cavitanden, für die **45** ein typisches Beispiel ist. Aus Molekülmodellen folgt für **45** ein gut ausgebildeter Hohlraum mit vier Aryl- und vier nach innen gerichteten Methylgruppen als Bodenbegrenzung. Molekülmodelle zeigen außerdem, daß dieser Schacht für kleine zylindrische Moleküle wie $\text{S}=\text{C}=\text{S}$, $\text{H}_3\text{CC}\equiv\text{CH}$ und $\text{O}=\text{O}$ ausgelegt ist, nicht aber für größere wie CDCl_3 oder C_6D_6 . In CDCl_3 oder C_6D_6 gelöst, komplexieren der Cavitand **45** und seine Analoga oben genannte Gäste, deren äußere Oberflächen komplementär zur inneren Oberfläche des Wirthohlraums sind. Wir haben die Assoziationskonstanten des Wirts **45** und seiner Analoga für die Bindung von $\text{S}=\text{C}=\text{S}$ bestimmt und Werte für $-\Delta G^0$ in der Größenordnung von 2 kcal mol^{-1} gefunden. Die Kristallstrukturanalyse von $\text{45} \cdot \text{CS}_2$ ergab, daß CS_2 den Molekülschacht in der erwarteten Weise besetzt. Es ließ sich auch zeigen, daß **45** in CDCl_3 O_2 reversibel bindet^[52]. Das Lösen von **45** in Solventien wie CDCl_3 oder C_6D_6 ist gleichbedeutend mit



41

42

43



dem Erzeugen von „Löchern“ in diesen Medien, in die passend geformte, gelöste Stoffe hineinfallen können. Die Selektivität der Löcher bezüglich der Gäste veranschaulicht das Prinzip der Komplementarität, wie es bei der Komplexierung mit Cavitanden Anwendung findet.

Nächste Schritte in der Cavitandenforschung wären, an diese Verbindungen wasserlösliche und katalytisch aktive Gruppen anzuhängen. Erstere führten zu hydrophoben Triebkräften, so daß unpolare Gäste komplexiert werden könnten, letztere sollten Reaktionen ebensolcher Gäste katalysieren.

Carceranden – synthetische molekulare Kammern

Unter den Millionen bis jetzt beschriebener organischer Verbindungen gibt es keine mit geschlossener Oberfläche und einem erzwungenen Innenraum, der groß genug wäre, um hinter kovalenten Barrieren Gäste von der Größe üblicher Lösungsmittelmoleküle einzusperren. Nach längerem Nachdenken und nach Untersuchungen an Molekülmodellen fiel die Wahl auf **48** als Synthesziel für die erste molekulare Kammer. Wir nennen diese Verbindungsklasse *Carceranden*. Zur Synthese wurden in Argonatmosphäre äquimolare Mengen der Cavitanden **46** und **47** in (CH₃)₂NCHO/THF mit Cs₂CO₃ umgesetzt. Die erste Frage, die es zu beantworten galt, lautete: Welche Gastverbindungen würden bei der Synthese, d.h. während sich die Hülle schließt, im Innern eingefangen werden? Diese Frage ähnelt der folgenden: Wird man beim Zusammenklappen von zwei Suppenschaalen Rand an Rand in einem Kochkessel mit Eintopf etwas an Einlage erwischen oder nicht. Die Antwort lautet, daß **48** praktisch jede Komponente des Mediums einschließt, die während der Ringbildung zugegen ist^[54].

Das Produkt (**48** mit Gastverbindungen) erwies sich in allen Medien als sehr schwer löslich. Es wurde daher durch Extraktion mit dem jeweils besten Lösungsmittel der verschiedenen Solvensklassen gereinigt. Vom verbliebenen Material wurde eine C,H,S,O,N,Cl,Cs-Analyse durchgeführt. Die Stickstoffanalyse und ein IR-Spektrum der Substanz ergaben, daß (CH₃)₂NCHO eingeschlossen worden war. Die Anwesenheit äquimolarer Mengen an Cs und Cl ist so zu deuten, daß entweder das eine oder das andere Ion oder beide zusammen im Wirt eingelagert worden sind.

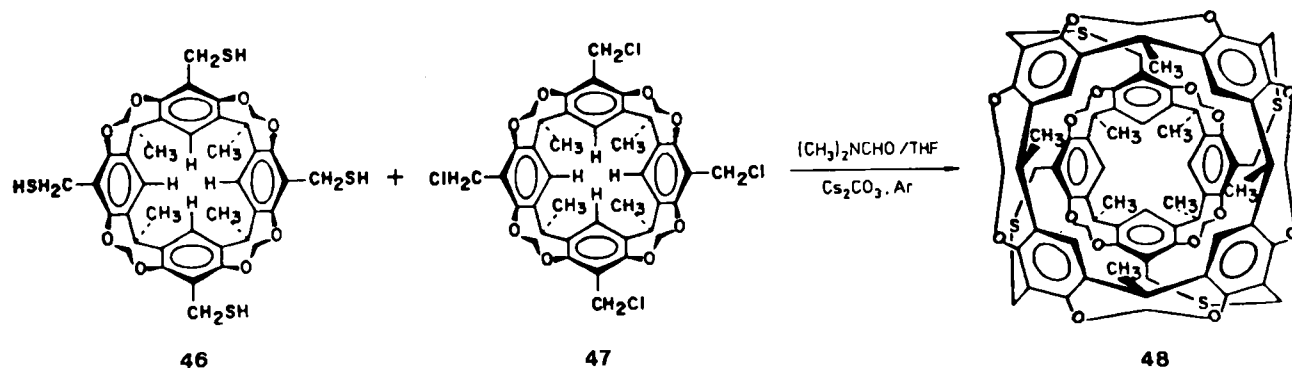
Ein FAB-Massenspektrum von **48** · G eröffnete, daß folgende Wirt-Gast-Kombinationen vorhanden sind (die im Innern von **48** eingeschlossenen Spezies stehen in Klammern):

48 (gastfrei)	48 · (Cs ⁺) · Cl ⁻
48 · [(CH ₃) ₂ NCHO]	48 · (Cs ⁺ + H ₂ O) · Cl ⁻
48 · [THF + H ₂ O]	48 · [(CH ₃) ₂ NCHO + Cs ⁺] · Cl ⁻
48 · (Cs ⁺ + Ar) · Cl ⁻	48 · (Cs ⁺ + H ₂ O + Cs ⁺) · 2 Cl ⁻
48 · (Cs ⁺ + Cl ⁻)	48 · (Cs ⁺ + Cs ⁺ + Cl ⁻) · Cl ⁻

Bei höheren Molekülmassen als der des zuletzt genannten Carcaplexes wurden keine Peaks gefunden. Des weiteren wurden keine Peaks beobachtet, die nicht auf passende Wirt-Gast-Kombinationen zurückgeführt werden konnten. Wird gründlich getrocknetes **48** mit D₂O zum Sieden erhitzt, so ist im anschließend aufgenommenen Massenspektrum der **48** · (Cs⁺ + H₂O)-Peak in hohem Maße durch einen **48** · (Cs⁺ + D₂O)-Peak ersetzt. Modelle legen nahe, daß **48** zwei schmale, von Methylgruppen gesäumte Öffnungen aufweist, die Moleküle von der Kleinheit des H₂O passieren können.

Molekülmodelle von **48** zeigen, daß seine innere Oberfläche zur äußeren Oberfläche von *anti*-ClCF₂CF₂Cl komplementär ist. Die Synthese von **48** aus **46** und **47** in Gegenwart dieses Freons führte zu dessen teilweiser Einlagerung im Innern von **48**.

Durch FAB-Massenspektrometrie in Verbindung mit Elementaranalysen konnte gezeigt werden, daß etwa 5% der bei der Reaktion von **46** und **47** erhaltenen Mischung unkomplexiertes **48** sind und daß zu etwa 60% Cs⁺, ungefähr 45% (CH₃)₂NCHO, 15% THF, aber nur 1–2% Cl⁻ in **48** eingeschlossen vorkommen. Folglich befindet sich Cs⁺ hauptsächlich innerhalb und Cl⁻ außerhalb des Carcaplexes. Modelle lassen folgendes erkennen: Wenn an der Bildung der letzten kovalenten Bindung, die zu **48** · G führt, ein linearer intramolekularer S_N2-Übergangszustand – wie



in 49 skizziert – beteiligt ist, bedeutet dies, daß jegliches mit S^{\ominus} gepaarte Cs^{\oplus} im Hohlraum eingeschlossen wird, während Cl^{\ominus} sich außerhalb des Hohlraums befinden muß^[54].



49

Ihrer ungewöhnlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften wegen sind für die Carcaplexe ungewöhnliche Anwendungsmöglichkeiten zu erwarten, besonders wenn ihre Löslichkeit und Trennbarkeit erreicht wird.

Ich danke sehr herzlich folgenden Mitarbeitern für die hier beschriebene Forschungsarbeit: L. A. Singer, R. H. Bauer, M. G. Siegel, J. M. Timko, K. Madan, S. S. Moore, T. L. Tarnowski, G. M. Lein, J. L. Toner, J. M. Mayer, S. P. Ho, M. P. de Grandpre, S. P. Artz, G. D. Y. Sogah, S. C. Peacock, L. A. Domeier, H. E. Katz, I. B. Dicker, J. R. Moran und K. D. Stewart als „Graduate Students“ sowie den Postdoktoranden E. P. Kyba, L. R. Sousa, K. Koga, R. C. Helgeson, G. W. Gokel, D. M. Walba, J. M. Cram, T. Kaneda, S. B. Brown, K. E. Koenig, P. Stückler, G. D. Y. Sogah, G. R. Weisman, Y. Chao, F. C. A. Gaeta, M. Newcomb, P. Y. S. Lam, S. Karbach, A. G. S. Högberg, Y. H. Kim und M. Lauer. Die kristallographischen Arbeiten der Kollegen K. N. Trueblood, C. B. Knobler, E. F. Maverick und I. Goldberg waren unentbehrlich.

Dankbar sei auf die finanzielle Unterstützung durch folgende Organisationen hingewiesen: die Division of Basic Energy Sciences of the Department of Energy für die Arbeiten über die Metall-Ionen-Bindung; die National Science Foundation für die Arbeiten über die strukturelle Erkennung; die National Institutes of Health für die Forschung über Katalyse. Ich danke von ganzem Herzen allen ehemaligen und derzeitigen Mitarbeitern, über 200 an der Zahl, und den vielen anderen, deren Ergebnisse und Diskussionen über die Jahre hinweg mich angeregt und mein Wissen gemehrt haben. Besonderer Dank gilt meinem langjährigen Kollegen Roger C. Helgeson, der nicht nur hervorragende Ideen und Ergebnisse lieferte, sondern mir auch am längsten zur Seite stand. Die künstlerische Gestaltung meiner Abbildungen hier und in Publikationen der letzten 12 Jahre stammt von Mrs. June Hendrix, der ich ebenfalls sehr zu Dank verpflichtet bin.

Eingegangen am 24. Februar 1988 [A 683]
Übersetzt von Prof. Dr. Edwin Weber, Bonn

- [1] D. J. Cram, R. H. Bauer, *J. Am. Chem. Soc.* 81 (1959) 5971–5977.
- [2] L. A. Singer, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 1080–1084.
- [3] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 2495–2496.
- [4] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 7017–7036.
- [5] B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* 1969, 2885–2888.
- [6] B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* 1969, 2889–2892.
- [7] E. P. Kyba, M. G. Siegel, L. R. Sousa, G. D. Y. Sogah, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 2691–2692.
- [8] E. P. Kyba, K. Koga, L. R. Sousa, M. G. Siegel, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 2692–2693.
- [9] R. C. Helgeson, K. Koga, J. M. Timko, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 3021–3023.

- [10] R. C. Helgeson, J. M. Timko, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 3023–3025.
- [11] G. W. Gokel, D. J. Cram, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 481–482.
- [12] D. J. Cram, J. M. Cram, *Science (Washington)* 183 (1974) 803–809.
- [13] Aischylos (525–456 v. Chr.): *Choephoren*.
- [14] E. P. Kyba, R. C. Helgeson, K. Madan, G. W. Gokel, T. L. Tarnowski, S. S. Moore, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 2564–2571.
- [15] F. Vögtle, E. Weber (Hrsg.): *Top. Curr. Chem.* 98 (1981); *ibid.* 101 (1982); *ibid.* 121 (1984).
- [16] W. L. Koltun, *Biopolymers* 3 (1965) 665–679.
- [17] Zusammenfassung der Kristallstrukturen und Literaturhinweise bis 1980: D. J. Cram, K. N. Trueblood, *Top. Curr. Chem.* 98 (1981) 43–106.
- [18] D. J. Cram, G. M. Lein, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3657–3668.
- [19] J. M. Timko, S. S. Moore, D. M. Walba, P. C. Hiberty, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 4207–4219.
- [20] R. C. Helgeson, T. L. Tarnowski, D. J. Cram, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 2538–2550.
- [21] J. D. Dunitz, M. Dobler, P. Seiler, R. P. Phizackerley, *Acta Crystallogr. Sect. B* 30 (1974) 2733–2738; J. D. Dunitz, P. Seiler, *ibid.* 30 (1974) 2739–2741; M. Dobler, J. D. Dunitz, P. Seiler, *ibid.* 30 (1974) 2741–2743; P. Seiler, M. Dobler, J. D. Dunitz, *ibid.* 30 (1974) 2744–2745; M. Dobler, R. P. Phizackerley, *ibid.* 30 (1974) 2746–2748; 2748–2750.
- [22] R. Weiss, B. Metz, D. Moras, *Proc. Int. Conf. Coord. Chem.* 13th 2 (1970) 85–86.
- [23] B. Metz, D. Moras, R. Weiss, *Acta Crystallogr. Sect. B* 29 (1973) 1377–1381.
- [24] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, G. M. Lein, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 6752–6754.
- [25] K. N. Trueblood, C. B. Knobler, E. Maverick, R. C. Helgeson, S. B. Brown, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 5594–5596.
- [26] R. C. Helgeson, G. R. Weisman, J. L. Toner, T. L. Tarnowski, Y. Chao, J. M. Mayer, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 4928–4941.
- [27] D. J. Cram, S. P. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 2998–3005.
- [28] D. J. Cram, *Science (Washington)* 219 (1983) 1177–1183.
- [29] D. J. Cram, M. P. deGrandpre, C. B. Knobler, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 3286–3292.
- [30] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, S. B. Brown, C. B. Knobler, E. Maverick, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3645–3657.
- [31] J. Mitsky, L. Jaris, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 3442–3445.
- [32] H. W. Aitken, W. R. Gilkerson, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 8551–8559.
- [33] D. J. Cram, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1041–1060; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1039–1057.
- [34] D. J. Cram, S. P. Ho, C. B. Knobler, E. Maverick, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 2989–2998.
- [35] K. E. Koenig, G. M. Lein, P. Stückler, T. Kaneda, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 3553–3566.
- [36] S. P. Artz, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 2160–2171.
- [37] Der $-\Delta G^{\circ}_f$ -Wert des *cis*-Isomers ist um 0.7 kcal mol⁻¹ niedriger als der des *trans*-Isomers.
- [38] S. C. Peacock, L. A. Domeier, F. C. A. Gaeta, R. C. Helgeson, J. M. Timko, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 8190–8202.
- [39] S. C. Peacock, D. M. Walba, F. C. A. Gaeta, R. C. Helgeson, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 2043–2052.
- [40] M. Newcomb, J. L. Toner, R. C. Helgeson, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 4941–4947.
- [41] G. D. Y. Sogah, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 3035–3042.
- [42] D. J. Cram, I. B. Dicker, M. Lauer, C. B. Knobler, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 7150–7167.
- [43] H. E. Katz, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 135–137.
- [44] D. J. Cram, H. E. Katz, I. B. Dicker, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4987–5000.
- [45] D. J. Cram, P. Y. S. Lam, *Tetrahedron* 42 (1986) 1607–1615.
- [46] D. J. Cram, P. Y. S. Lam, S. P. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 839–841.
- [47] C. D. Hubbard, J. F. Kirsch, *Biochemistry* 11 (1972) 2483–2493.
- [48] Y. Chao, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 1015–1017.
- [49] Y. Chao, G. R. Weisman, G. D. Y. Sogah, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 4948–4958.
- [50] J. R. Moran, S. Karbach, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5826–5828.
- [51] A. G. S. Högberg, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 6046–6050.
- [52] D. J. Cram, K. D. Stewart, I. Goldberg, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 2574–2575.
- [53] D. J. Cram, J. M. Cram in W. Bartmann, B. M. Trost (Hrsg.): *Selectivity – A Goal for Synthetic Efficiency*, Verlag Chemie, Weinheim 1984, S. 42–64.
- [54] D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, L. Baczyński, G. W. Kallemeyn, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 2575–2576.