

Abbildung 1. Bindung des multivalenten L-Selectins (50 ng je Testansatz) an das chemisch synthetisierte 6-Sulfo-de-N-acetylsialyl-Lewis^x **1** und an verwandte sLe^x-Strukturen. X: zugegebenes Glycolipid (pmol je Testansatz). ▲: **1**; △: 6-Sulfo-sLe^x; ▼: Synthetisches Nebenprodukt (Negativkontrolle) mit „lactamisierter“ Neuraminsäure. Näheres siehe Text.

der Bindungsaaffinität der sLe^x-Derivate mit L-Selectin lässt sich somit angeben: **1** > 6-Sulfo-sLe^x > (nicht sulfatiertes) sLe^x^[20b] = 6,6'-Bis-sulfo-sLe^x > 6'-Sulfo-sLe^x. Wir haben die Möglichkeit aufgezeigt, daß die De-N-acetylsialyl(Neuraminy)-Derivate von 6-Sulfo-sLe^x und verwandte Strukturen sich unter den hochaffinen endogenen Liganden für L-Selectin in den HEV befinden, die an der Wechselwirkung von Leukozyten mit dem Gefäßendothel beteiligt sind. Dies wird mit spezifischen Antikörpern gegen 6-Sulfo-N-acetyl-sLe^x und verwandte Oligosaccharidstrukturen, die mit den chemisch synthetisierten Gangliosiden erzeugt werden, geklärt werden.

Eingegangen am 28. September 1998 [Z12464]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1131–1133

Stichwörter: Oligosaccharide • Selectine • Sialyl-Lewis^x • Totalsynthesen

- [1] a) L. A. Lasky, *Science* **1992**, *258*, 964–969; b) R. D. Cummings, D. F. Smith, *BioEssays* **1992**, *14*, 849–856; c) M. P. Bevilacqua, R. M. Nelson, *J. Clin. Invest.* **1993**, *91*, 379–387; d) R. P. McEver, *Glycoconj. J.* **1997**, *14*, 585–591.
- [2] a) A. Varki, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 7390–7397; b) P. R. Crocker, T. Feizi, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1996**, *6*, 679–691; c) G. S. Kansas, *Blood* **1996**, *88*, 3259–3287.
- [3] a) A. Takada, K. Ohmori, T. Yoneda, K. Tsuyuoka, A. Hasegawa, M. Kiso, R. Kannagi, *Cancer Res.* **1993**, *53*, 354–361; b) R. Kannagi, *Glycoconj. J.* **1997**, *14*, 577–584.
- [4] E. E. Simanek, G. J. McGarver, J. A. Jablonowski, C.-H. Wong, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 833–862.
- [5] S. D. Rosen, C. R. Bertozzi, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1996**, *6*, 261–264.
- [6] a) P. J. Green, C.-T. Yuen, R. A. Childs, W. Chai, M. Miyasaka, R. Lemoine, A. Lubineau, B. Smith, H. Ueno, K. C. Nicolaou, T. Feizi, *Glycobiology* **1995**, *5*, 29–38; b) C.-T. Yuen, A. M. Lawson, W. Chai, M. Larkin, M. S. Stoll, A. C. Stuart, X. Sullivan, T. J. Ahern, T. Feizi, *Biochemistry* **1992**, *31*, 9126–9131.
- [7] Y. Suzuki, Y. Toda, T. Tamatani, T. Watanabe, T. Suzuki, T. Nakao, K. Murase, M. Kiso, A. Hasegawa, K. Tadano-Aritomi, I. Ishizuka, M. Miyasaka, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1993**, *190*, 426–434.
- [8] Y. Imai, L. A. Lasky, S. D. Rosen, *Nature* **1993**, *361*, 555–557.

- [9] S. Hemmerich, H. Leffler, S. D. Rosen, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 12035–12047.
- [10] a) S. Komba, H. Ishida, M. Kiso, A. Hasegawa, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1833–1847; b) C. Mitsuoka, N. Kawakami-Kimura, M. Kasugai-Sawada, N. Hiraiwa, K. Toda, H. Ishida, M. Kiso, A. Hasegawa, R. Kannagi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, *230*, 546–551.
- [11] C. Galustian, A. M. Lawson, S. Komba, H. Ishida, M. Kiso, T. Feizi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, *240*, 748–751.
- [12] C. Mitsuoka, M. Sawada-Kasugai, K. Ando-Furui, M. Izawa, H. Nakanishi, S. Nakamura, H. Ishida, M. Kiso, R. Kannagi, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 11225–11233.
- [13] a) T. Murase, H. Ishida, M. Kiso, A. Hasegawa, *Carbohydr. Res.* **1988**, *184*, c1–c4; b) A. Hasegawa, T. Nagahama, H. Ohki, K. Hotta, H. Ishida, M. Kiso, *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, *10*, 493–498; c) A. Hasegawa, M. Kiso in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Hrsg.: S. Hanessian), Dekker, New York, **1997**, S. 357–379.
- [14] a) G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331–1334; b) P. Konradsson, U. E. Uddong, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4313–4316.
- [15] K. Jansson, S. Ahlfors, T. Frejd, J. Kihlberg, G. Magnusson, J. Dahmen, G. Noori, K. Stenvall, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5629–5647.
- [16] R. R. Schmidt, G. Grundler, *Synthesis* **1981**, 885–887.
- [17] P. Fügedi, P. J. Garegg, *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, c9–c12.
- [18] R. R. Schmidt, P. Zimmermann, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 481–484.
- [19] M. Kiso, A. Nakamura, Y. Tomita, A. Hasegawa, *Carbohydr. Res.* **1986**, *158*, 101–111.
- [20] a) T. Murase, H. Ishida, M. Kiso, A. Hasegawa, *Carbohydr. Res.* **1989**, *188*, 71–80; b) A. Kameyama, H. Ishida, M. Kiso, A. Hasegawa, *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, *10*, 549–560; c) A. Hasegawa, M. Kiso, *Methods Enzymol.* **1994**, *242*, 158–183.
- [21] R. R. Schmidt, P. Zimmermann, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 722–723; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 725–726.
- [22] A. Hasegawa, K. Ito, H. Ishida, M. Kiso, *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 353–368.

Molekulare Erkennung durch einen zylindrischen supramolekularen Wirt**

Thomas Heinz, Dmitry M. Rudkevich und Julius Rebek, Jr.*

Vor kurzem haben wir über die Synthese und die Charakterisierung des kapselähnlichen Assoziats **1** (Abbildung 1) berichtet.^[1] Es handelt sich hierbei um ein zylindrisches Dimer, das in unpolaren organischen Lösungsmitteln durch acht verzweigte Wasserstoffbrücken zusammengehalten wird; es kann aus der Lösung ein großes oder auch zwei kleine Moleküle aufnehmen und reversibel umhüllen. Wir beschreiben hier weitere Besonderheiten von **1**, die bei der Verwen-

[*] Prof. J. Rebek, Jr., Dr. T. Heinz, Prof. D. M. Rudkevich
The Skaggs Institute for Chemical Biology and
Department of Chemistry
The Scripps Research Institute, MB-26
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 619-784-2876
E-mail: jrebek@scripps.edu

[**] Diese Arbeit wurde durch die Skaggs Foundation, die National Institutes of Health (USA), den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und die Ciba-Geigy-Jubiläums-Stiftung unterstützt. Wir danken Dr. A. Lützen für hilfreiche Diskussionen.

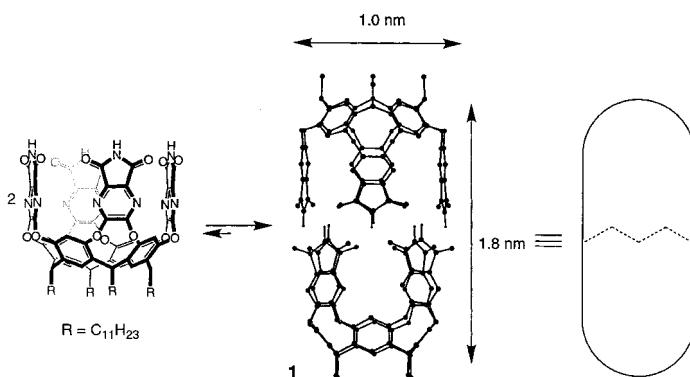


Abbildung 1. Selbstorganisation und Struktur der Kapsel **1**. In der Mitte ist die Struktur minimaler Energie^[4] (MacroModel 5.5, Amber*-Kraftfeld) ohne die langen Alkylketten und die CH-Wasserstoffatome gezeigt, rechts die in den Abbildungen 2–6 verwendete schematische Darstellung.^[1]

dung von starren oder flexiblen Molekülen sowie von Komplexen als Gastverbindungen beobachtet wurden.

Starre Verbindungen wie die Stilbene **2–5** eignen sich als „Lineale“, mit denen die Abmessungen des Hohlraums in der Kapsel bestimmt werden können (Abbildung 2). So wird (*E*)-4,4'-Dimethylstilben **2** in $[D_{12}]$ Mesitylen-Lösung leicht in **1**

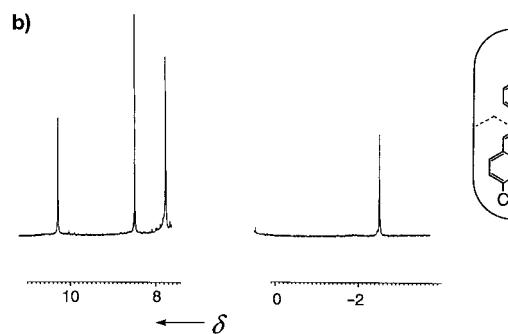
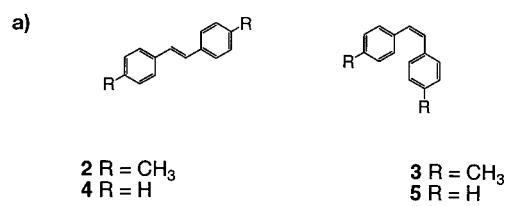


Abbildung 2. a) Die Stilbene **2–5**. b) Ausschnitte aus dem 1 H-NMR-Spektrum^[2] von **1** beim Einschluß von (*E*)-Stilben **2**.

eingeschlossen; in Abbildung 2b sind hierfür relevante Ausschnitte des NMR-Spektrums dargestellt.^[2] Die starke Hochfeldverschiebung der Methyl-Signale des Gastmoleküls ($\delta \approx -2.8$, $\Delta\delta \approx 5$) weist darauf hin, daß sich die Methylgruppen nahe den Enden der Kapsel befinden. Die ersten Versuche mit einem über 50fachen Überschuß des (*Z*)-Isomers **3** lieferten die gleichen Spektren, wie sie bei Verwendung von **2** erhalten worden waren; dies konnte jedoch auf eine Verunreinigung der Probe mit einer kleinen Menge (ca. 1–2%) (*E*)-Isomer zurückgeführt werden. Direkte Konkurrenzversuche mit **2** und **3** lieferten keine Hinweise auf einen

Einschluß von **3**; es wurden nur die Spektren für **2** erhalten. Bei Verwendung eines kleineren Überschusses an **3** (ca. 16fach) wurde kein Einschluß beobachtet. Es blieb statt dessen das komplexe Signalmuster bestehen, das für die Aufnahme von Mesitylen charakteristisch ist.^[1] Das kürzere unsubstituierte (*E*)-Stilben **4** wurde ebenfalls leicht eingeschlossen, doch wiederum nicht das (*Z*)-Isomer **5**. Die entsprechende Selektivität für **2** gegenüber **3** beträgt mindestens 50:1 und kann daher 1 H-NMR-spektroskopisch nicht mehr genau ermittelt werden.

Sekundäre Amide wie das Anilid **6** und das Benzylamid **7** (Abbildung 3 und 4) sind fast ebenso starr wie die Stilbene und liegen hauptsächlich als (*Z*)-Rotamere vor. Beide Amide werden in $[D_{12}]$ Mesitylen-Lösung leicht in **1** eingeschlossen,

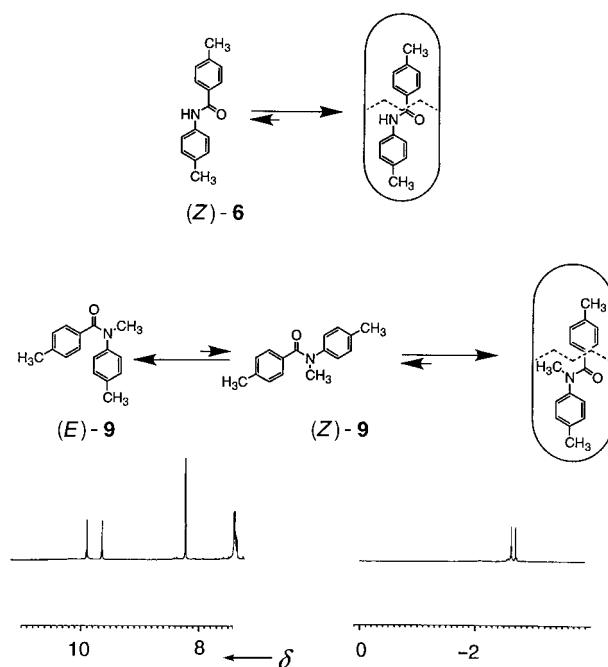


Abbildung 3. Die Anilide **6** und **9** und Ausschnitte aus den 1 H-NMR-Spektren^[2] beim Einschluß von (*Z*)-9. Tieffeld-Ausschnitt: Aren-CH- und Imid-NH-Signale von **1**; Hochfeld-Ausschnitt: Methyl-Signale des Gastmoleküls.

und die (hier nicht gezeigten) NMR-Spektren weisen darauf hin, daß die beiden Enden des Komplexes nunmehr verschieden sind: Die Gastmoleküle können rasch um die Längsachse der Kapsel rotieren, aber nicht ihre Orientierung bezüglich dieser Achse umkehren – zumindest nicht mit NMR-spektroskopisch nachweisbarer Geschwindigkeit. Dagegen sind tertiäre Amide insofern flexibel, als sie als ineinander umwandelbare (*Z*)- und (*E*)-Rotamere existieren. So liegt z.B. das Amid **8** in $CDCl_3$ oder $[D_{12}]$ Mesitylen als ungefähr äquimolares (*E*)/(*Z*)-Gemisch vor. Bei seinem Einschluß erscheint ein Satz hochfeldverschobener Signale mit annähernd denselben chemischen Verschiebungen wie beim Einschluß des (*Z*)-Amids **7** (Abbildung 4).

Der Einschluß des tertiären Anilids **9** hat tiefgreifende Auswirkungen. Shudo und Mitarbeiter^[3] haben gezeigt, daß solche tertiären Anilide in CD_2Cl_2 und in $CDCl_3$ die (*E*)-Konformation deutlich bevorzugen. Die Signale der in die

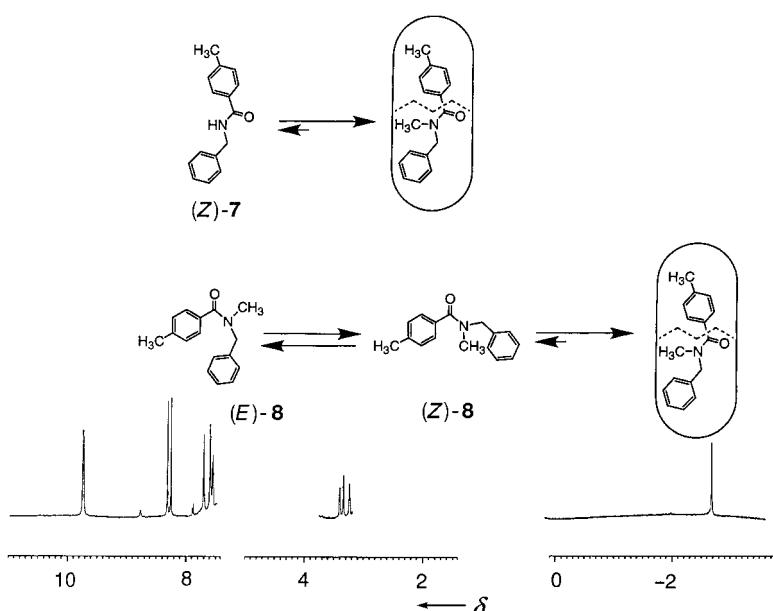


Abbildung 4. Die Amide **7** und **8** und Ausschnitte aus den ^1H -NMR-Spektren^[2] beim Einschluß von (Z) -**8**. Tieffeld-Ausschnitt: Imid-NH- und Aren-CH-Signale von **1**; Hochfeld-Ausschnitt: Methyl-Signal des Gastmoleküls. Die Aren-CH-Signale des eingeschlossenen Gastmoleküls ($\delta = 4-2$) sind ebenfalls dargestellt.

Kapsel eingeschlossenen Moleküle sind jedoch genau so verschoben, wie dies bei der (Z) -Form des sekundären Anilids **6** der Fall war (Abbildung 3). Es steht außer Frage, daß die tertiären Amide **8** und **9** innerhalb des Komplexes in der (Z) -Konformation fixiert sind. Molecular-Modeling-Berechnungen^[4] deuten darauf hin, daß ein Einschluß der entsprechenden (E) -Konformere in der Kapsel zu erheblichen sterischen Problemen mit deren Wänden führen müßte. Die wie auch immer gearteten Einflüsse, die in Lösung die (E) -Konformation begünstigen, werden durch diese sterischen Konflikte und die zwischen der (Z) -Konformation und der inneren Oberfläche der Kapsel möglichen polaren, CH- π - und van-der-Waals-Wechselwirkungen überkompenziert.^[5] Da das ^1H -NMR-Spektrum (Abbildung 4) sich auch nicht änderte, wenn nur 1.5 Äquivalente von **8** zugegen waren, ist festzustellen, daß der Einschluß dieses flexiblen Moleküls eine Konformation erzwingt, die bei den freien Molekülen in Lösung ungünstig ist.

Wasserstoffbrücken stabilisieren die Kapsel und verursachen auch bei kleinen selbstkomplementären Molekülen eine Dimerisierung. Besonders gut untersuchte Fälle sind die Dimere von 2-Pyridon/2-Hydroxypyridin und von Carbonsäuren.^[6] Diese Verbindungen, speziell das Pyridon **10** und Benzoësäure **11**, wurden als Dimere in **1** eingeschlossen (Abbildung 5a); die ^1H -NMR-Spektren wiesen die für den Einschluß charakteristischen Merkmale auf, und die Signalintegration bestätigte die Stöchiometrie. Unter denselben Bedingungen wurde das Dimer der *p*-Toluylsäure nicht eingeschlossen; seine Länge übertrifft offenbar die Größe der Kapsel.

Durch den Einschluß chiraler Gastmoleküle entstehen diastereomere Komplexe. Es sind viele Beispiele für stereoselektive intermolekulare Wechselwirkungen in racemischen Systemen bekannt,^[7] und diese anziehenden Kräfte scheinen innerhalb der Kapsel verstärkt zu werden (Abbildung 5b). In

Gegenwart von racemischem *trans*-1,2-Cyclohexandiol **12**^[8] treten zwei unterschiedliche Spezies auf, nur eine hingegen, wenn nur das $(1S,2S)$ -Enantiomer verfügbar ist (Abbildung 6). In beiden Fällen ergibt die Signalintegration, daß sich in jeder Kapsel zwei Gastmoleküle befinden, doch die relativen Signalintensitäten für enantiomerenreine und racemische „Füllungen“ der Kapsel zeigen ein Überwiegen der letzteren an – die Kapsel bevorzugt die Aufnahme von einem Gastmolekül und dessen Spiegelbild gegenüber der zweier identischer Moleküle. Bei den in den Abbildungen 5 und 6 dargestellten Systemen handelt es sich um Komplexe, deren Komponenten selbst Komplexe sind, mithin um Supramoleküle zweiter Ordnung.

Die Geschwindigkeit des Einschlußvorgangs kann sehr unterschiedlich sein. Aufnahme, Freigabe und Austausch kleiner Gastmoleküle verlaufen rasch: Für Benzol, Toluol und Xylool stellt sich das Austausch-Gleichgewicht mit der

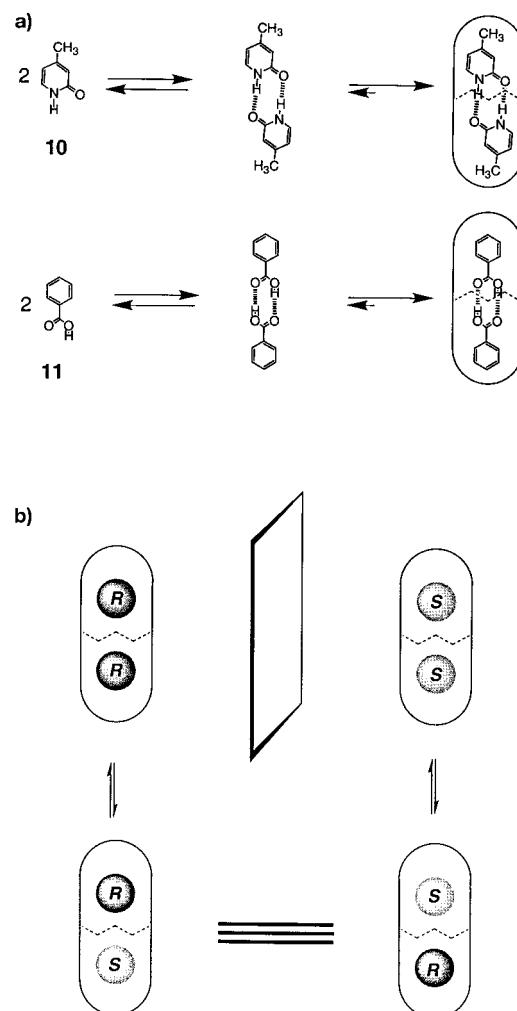


Abbildung 5. a) Wasserstoffbrücken-Dimere von 4-Methylpyridin-2(1H)-on **10** und Benzoësäure **11** in der Kapsel **1**. b) Schematische Darstellung der Diastereomere, die beim Einschluß chiraler Verbindungen entstehen können.

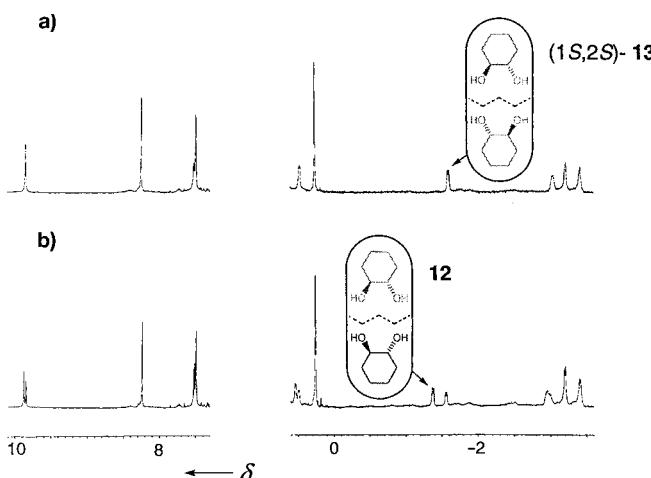


Abbildung 6. Ausschnitte aus den ^1H -NMR-Spektren^[2] der Einschlußverbindungen mit a) (1S,2S)-trans-1,2-Cyclohexandiol 13 und b) racemischem trans-1,2-Cyclohexandiol 12. Tieffeld-Ausschnitt: Imid-NH- und Aren-CH-Signale von 1; Hochfeld-Ausschnitt: Cyclohexan-CH-Signale der Gastverbindungen 12/13.

Kapsel in $[\text{D}_{12}]$ -Mesitylen in weniger als einer Minute ein (bei Raumtemperatur und den für NMR-Messungen üblichen Konzentrationen im millimolaren Bereich). Es entstehen die jeweiligen Komplexe mit zwei Gastmolekülen in jedem Wirtkomplex. Ein großes Gastmolekül (z.B. das Anilid **6** oder das Stilben **2**) verdrängt das weniger gut aufgenommene Lösungsmittelmolekül (Mesitylen) mit ähnlicher Geschwindigkeit. Demgegenüber werden große Gastmoleküle nur langsam gegeneinander ausgetauscht: Ausgehend von eingeschlossenem **2** und freiem **6** (oder umgekehrt) wird das Gleichgewicht erst nach Tagen erreicht. Sowohl für große als auch für kleine Gastmoleküle müssen hierbei nacheinander die Schritte Wasserstoffbrücken-Auf trennung, Konformationsänderung und Gastaustausch durchlaufen werden. Es spricht einiges dafür, daß sich an der Kapsel Klappen^[9] öffnen können, durch die ein Austausch kleinerer Gastmoleküle erfolgen kann. Der Austausch großer Gastmoleküle dürfte dagegen eine vollständige Dissoziation des Supramoleküls erfordern.

Das Einschlußverhalten der supramolekularen Kapsel **1** resultiert aus ihrer erheblichen Größe und ihrer länglichen Gestalt. Diese Eigenschaften bedingen eine Selektivität zugunsten ebenfalls länglicher Gastmoleküle. Auch Wasserstoffbrücken-Assoziate mit passender Gestalt werden – als Supramoleküle innerhalb von Supramolekülen – zeitweise „eingefroren“. Die Dauer der Entstehung und Auflösung der Einschlußkomplexe reicht von Sekunden bis zu Tagen, und eingeschlossene Spezies sind vor dem Milieu der umgebenden Lösung, in dem schwach gebundene Komplexe nur eine kurze Lebensdauer haben, geschützt. Es sollte möglich sein, reaktive Zwischenprodukte, die innerhalb einer solchen Kammer eine ausreichende Lebensdauer haben, zu untersuchen.

Eingegangen am 1. September 1998 [Z12365]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1136–1139

Stichwörter: Einschlußverbindungen • Molekulare Erkennung • Selbstorganisation • Wirt-Gast-Chemie

- [1] T. Heinz, D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *Nature* **1998**, *394*, 764–766.
- [2] Alle Komplexierungsexperimente wurden mit einem Bruker-DRX-600-Spektrometer durchgeführt (Meßbedingungen: 600 MHz, $[\text{D}_{12}]$ -Mesitylen, 295 K). Die Konzentration von **1** betrug 0.5×10^{-3} M, die der Gastverbindungen bis zu 5×10^{-2} M. Im Falle des Anilids **6** wurden starke intermolekulare NOE-Wechselwirkungen zwischen beiden Methylgruppen des eingeschlossenen Gastmoleküls **6** und den Aren-Protonen von **1** festgestellt.
- [3] A. Itai, Y. Toriumi, N. Tomioka, H. Kagechika, I. Azumaya, K. Shudo, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6177–6180; H. Kagechika, T. Himi, E. Kawachi, K. Shudo, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2292–2296; A. Itai, Y. Toriumi, S. Saito, H. Kagechika, K. Shudo, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10649–10650; I. Azumaya, H. Kagechika, K. Yamaguchi, K. Shudo, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5277–5290. Für *N*-Methylbenzamid wurde bei 183 K in CD_2Cl_2 ein (Z)/(E)-Verhältnis von 98.6:1.4 ermittelt. Die Differenz zwischen den Gibbs-Energien der beiden Rotamere beträgt demzufolge (bei 183 K) 1.5 kcal mol^{-1} , und die Isomerisierungsbarriere beträgt bei der Koaleszenztemperatur (233 K) 13.3 ± 0.3 kcal mol^{-1} . Bei höheren Temperaturen war ein rascher Austausch festzustellen, verbunden mit einer Erhöhung der Konzentration des schwächer vertretenen (E)-Amids.
- [4] F. Mohamadi, N. G. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440–467.
- [5] Weitere Ansätze zur (Z)/(E)-Isomerisierung von Amidbindungen mit Hilfe molekularer Erkennungsprozesse: C. Vicent, S. C. Hirst, F. Garcia-Tellado, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5466–5467; S. L. Schreiber, *Science* **1991**, *251*, 283–287; G. J. Pernia, J. D. Kilburn, J. W. Essex, R. J. Mortishire-Smith, M. Rowley, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10220–10227. Neuere Arbeiten, die sich mit der Rotation um Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen in Amiden/Peptiden auseinandersetzen: H. Kessler, U. Anders, M. Schudok, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5908–5916; G. Fischer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1479–1501; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1415–1436; D. P. Curran, G. R. Hale, S. J. Geib, A. Balog, Q. B. Cass, A. L. G. Degani, M. Z. Hernandes, L. C. G. Freitas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3955–3975; G. Scherer, M. L. Kramer, M. Schutkowski, U. Reimer, G. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5568–5574; J. Clayden, J. H. Pink, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2040–2043; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1937–1939.
- [6] Zur Dimerisierung von 2-Pyridon in unpolaren Lösungsmitteln siehe: P. R. Rony, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6090–6096; C.-W. Su, J. W. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1854–1857; P. Beak, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 186–192; Y. Ducharme, J. D. Wuest, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5787–5789; P. L. Wash, E. Maverick, J. Chiefari, D. A. Lightner, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3802–3806. Zur Dimerisierung von Carbonsäuren siehe: L. Eberson in *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*, (Hrsg.: S. Patai), Wiley, London, **1969**, S. 211–293; D. Hadzi, S. Detoni in *The Chemistry of Acid Derivatives*, (Hrsg.: S. Patai), Wiley, London, **1979**, S. 213–266.
- [7] M. I. Kabachnik, T. A. Mastryukova, E. I. Fedin, M. S. Vaisberg, L. L. Morozov, P. V. Petrovsky, A. E. Shipov, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1719–1728; M. J. P. Harger, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1977**, 1882–1887; M. J. P. Harger, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1978**, 326–331; W. Arnold, J. J. Daly, R. Imhof, E. Kyburz, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 343–346; A. Dobashi, N. Saito, Y. Motoyama, S. Hara, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 307–308; B. S. Jursic, S. I. Goldberg, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7172–7174.
- [8] Durch ^1H -NMR- und COSY-Experimente beobachtete Einschlußprozesse mit den *trans*-1,2-Cyclohexandionen **12** und **13** ergaben starke Hinweise darauf, daß das Cyclohexangerüst tief im Inneren der Kapsel **1** liegt, wobei die Hydroxygruppen in der Mitte liegen und zueinander hin orientiert sind. Diese bilden sehr wahrscheinlich Wasserstoffbrücken untereinander sowie zu den Imid-NH-Gruppen der Kapsel. Für ein ähnliches Beispiel siehe: S. Hanessian, A. Gomtsyan, M. Simard, S. Roelens, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4495–4496.
- [9] D. M. Rudkevich, G. Hilmersson, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9911–9912.