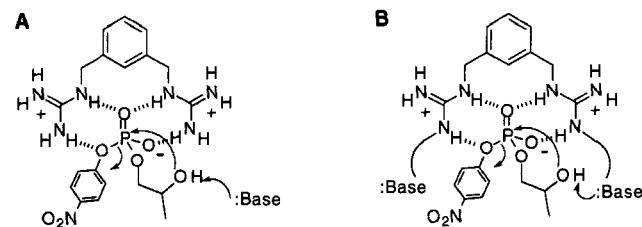


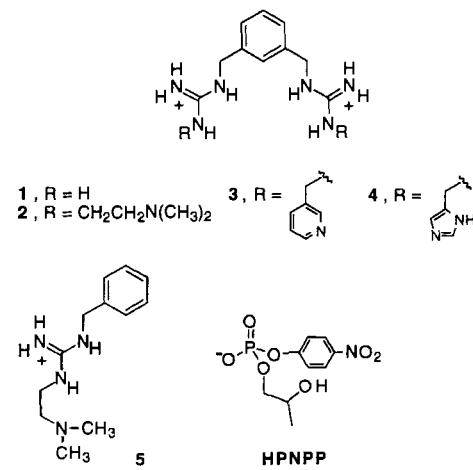
- T. Yamabe, M. Shiro, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 459; T. Mori, Y. Misaki, T. Yamabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 3187, zit. Lit.
- [4] a) Y. Misaki, H. Fujiwara, T. Yamabe, T. Mori, H. Mori, S. Tanaka, *Chem. Lett.* **1994**, 1653; b) T. Mori, Y. Misaki, H. Fujiwara, T. Yamabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 2685.
- [5] Siehe beispielsweise: a) Y. Yamashita, Y. Kobayashi, T. Miyashi, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1090; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1052; b) K. Takahashi, T. Nihira, K. Tomitani, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1617; c) T. K. Hansen, M. V. Lakshminathan, M. P. Cava, R. E. Niziuski-Mann, F. Jensen, J. Becher, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5035; d) A. S. Benahmed-Gasmi, P. Frère, B. Garrigues, A. Gorgues, M. Jubault, R. Carlier, F. Texier, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6457; e) A. Belyasmine, P. Frère, A. Gorgues, M. Jubault, G. Duguay, P. Hudhomme, *ibid.* **1993**, *34*, 4005.
- [6] Siehe beispielsweise: a) Z. Yoshida, T. Kawase, H. Awaji, I. Sugimoto, T. Sugimoto, S. Yoneda, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3469; b) T. Sugimoto, H. Awaji, I. Sugimoto, Y. Misaki, T. Kawase, S. Yoneda, Z. Yoshida, T. Kobayashi, H. Anzai, *Chem. Mater.* **1989**, *1*, 535; c) V. Y. Khodorkovskii, L. N. Veselova, O. Y. Neiland, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1990**, 130; d) A. J. Moore, M. R. Bryce, D. J. Ando, M. B. Hursthouse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 320; e) T. K. Hansen, M. V. Lakshminathan, M. P. Cava, R. M. Metzger, J. Becher, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2720; f) A. J. Moore, M. R. Bryce, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1373; g) M. Sallé, A. J. Moore, M. R. Bryce, M. Jubault, *ibid.* **1993**, *34*, 7475.
- [7] Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten von DTEDT **1a**: Schmp. 197 °C (Zers.); IR (KBr):  $\bar{\nu}$  = 3059, 1504, 1283, 1261, 805 cm<sup>-1</sup>; UV (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 402 (4.54), 345 (4.46), 283 (4.23) nm; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CS<sub>2</sub>/D<sub>6</sub>Benzol, 25 °C, TMS):  $\delta$  = 6.04 (s, 4H), 5.69 (s, 2H); MS (70 eV):  $m/z$ : 406 [M<sup>+</sup>].
- [8] Die Molekülorbitalrechnung wurde mit dem Gaussian 90-Programm durchgeführt: M. J. Frisch, M. Head-Gordon, G. W. Trucks, J. B. Foresman, H. B. Schlegel, D. J. Defrees, D. J. Fox, R. A. Whiteside, R. Seeger, C. F. Melius, J. Baker, R. L. Martin, L. R. Kahn, J. J. P. Stewart, S. Topiol, J. A. Pople, *Gaussian 90, Revision F*, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, **1990**.
- [9] S. Kawauchi, H. Nishikawa, Y. Misaki, T. Yamabe, unveröffentlichtes Ergebnis.
- [10] Kristallstrukturanalyse von (DTEDT)(AuCN)<sub>2</sub>0.4:  $M_t$  = 506.31, triklin, Raumgruppe *P1*,  $a$  = 6.322(1),  $b$  = 17.211(3),  $c$  = 3.857(1) Å,  $\alpha$  = 95.25(2),  $\beta$  = 95.52(2),  $\gamma$  = 93.75(1)°,  $V$  = 414.8(2) Å<sup>3</sup>,  $Z$  = 1,  $\rho_{ber}$  = 2.027 g cm<sup>-3</sup>. Rigaku-AFC-5R-Diffraktometer, Graphitmonochromator, Mo<sub>Kα</sub>-Strahlung ( $\lambda$  = 0.71073 Å),  $\omega$ -2 $\theta$ -Scan-Modus ( $2\theta < 55^\circ$ ), 1206 unabhängige Reflexe ( $|F_0| > 3\sigma(F_0)$ ), Absorptionskorrektur,  $\mu(Mo_{K\alpha})$  = 45.407 cm<sup>-1</sup>, Strukturlösung mit Direkten Methoden (SHELXS86: G. M. Sheldrick, *Crystallographic Computing 3*, Oxford University Press, **1985**, S. 175–189), Verfeinerung mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate (blockdiagonale Matrix, UNICS III;  $w = [\sigma(F_0)^2 + (0.015F_0)^2]^{-1}$ ), anisotrope thermische Parameter für alle Nichtwasserstoffatome, H-Atome isotrop einbezogen,  $R$  = 0.079,  $R_w$  = 0.081. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [11] Y. Misaki, N. Higuchi, T. Ohta, H. Fujiwara, T. Yamabe, T. Mori, H. Mori, S. Tanaka, unveröffentlichte Ergebnisse.

für dessen katalytische Aktivität sind. Das DNA- und RNA-hydrolysierende Enzym *Staphylococcus-Nuclease* (SN) enthält zwei Argininreste, Arg35 und Arg87, an Schlüsselstellen im aktiven Zentrum<sup>[7]</sup>. Die ortsspezifische Mutagenese hat ergeben<sup>[8–10]</sup>, daß nur Arg35 das monoanionische Substrat bindet, aber beide Reste für die Phosphorsäureesterhydrolyse notwendig sind. Mit Blick auf diese entscheidenden Merkmale von SN wurden von uns<sup>[11]</sup> und anderen<sup>[12–18]</sup> Mono- und Bis(guanidinium)-Verbindungen entworfen, die in organischen Lösungsmitteln Phosphorsäureester binden. Einige der Bis(guanidinium)-Rezeptoren beschleunigen wie SN die Umesterung von Phosphorsäureestern. Wesentlich für diese<sup>[19]</sup> und verwandte Katalysatorsysteme<sup>[20, 21]</sup> ist die Zugabe einer Base, z.B. Lutidin, Tetramethylguanidin und Imidazol, durch die das Hydroxy-Nucleophil deprotoniert wird (Schema 1, A). Um zu



Schema 1. Umesterungen von HPNPP, katalysiert durch einen Bis(guanidinium)-Rezeptor und eine zusätzliche Base (A) sowie durch einen Bis(guanidinium)-Rezeptor, der eine basische Gruppe enthält (B).

einem Rezeptor zu gelangen, der alle notwendigen Komponenten für die Katalyse enthält, haben wir eine basische Gruppe mit einem Guanidinium-Rezeptor verknüpft. Der Rezeptorentwurf basiert auf Bis(alkylguanidinium)-Verbindungen, die in Gegenwart von vielen unterschiedlichen basischen Gruppen protoniert bleiben. Diese Rezeptoren sollten Phosphorsäureesterspalten beschleunigen, indem sie die Elektrophilie des an einer Bindungsstelle durch Wasserstoffbrückenbindungen komplexierten Phosphats erhöhen und so einen nucleophilen Angriff auf das Phosphoratom erleichtern (Schema 1, B). Hier stellen wir die Alkylguanidinium-Ionen **1–5** vor, die eine Stickstoff-



base enthalten, und vergleichen ihre Fähigkeit, die Umesterung der RNA-Modellverbindung 2-Hydroxypropyl-*para*-nitrophenylphosphat (HPNPP)<sup>[22, 23]</sup> zu beschleunigen.

Nach einer allgemeinen Vorschrift zur Synthese von substituierten Guanidinen<sup>[24, 25]</sup> wurden die *N,N*-disubstituierten Guanidinium-Rezeptoren aus einem Thiouroniumsalz und ei-

## Beschleunigung der Umesterung eines Phosphorsäureesters durch basensubstituierte Bis(alkylguanidinium)-Rezeptoren\*

Vrey Jubian, Andrea Veronese, Robert P. Dixon und Andrew D. Hamilton\*

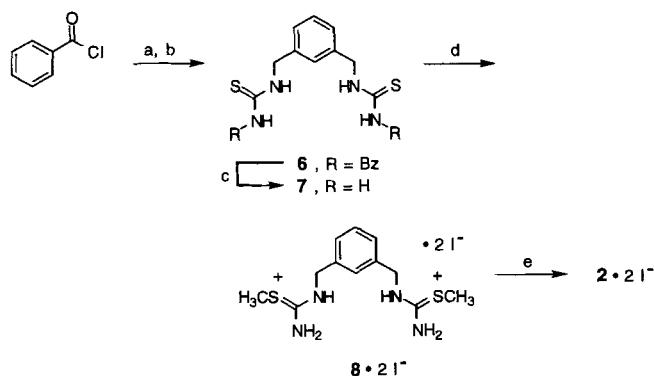
Der Entwurf von synthetischen Katalysatoren für die Hydrolyse von Phosphorsäureestern ist von beträchtlichem Interesse<sup>[1–3]</sup>, da solche künstlichen Nucleasen potentielle antivirale oder Antikrebstherapeutika sind<sup>[4–6]</sup>. Eine wichtige Strategie zur Entwicklung künstlicher Enzyme ist der Einbau von funktionellen Gruppen in das synthetische Gerüst, die auch im aktiven Zentrum des natürlichen Enzyms vorkommen und essentiell

[\*] Prof. A. D. Hamilton, Dr. V. Jubian, A. Veronese, Dr. R. P. Dixon

Department of Chemistry, University of Pittsburgh  
Pittsburgh, PA 15217 (USA)  
Telefax: Int. + 412/624-8552

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Office of Naval Research gefördert.

nem geeigneten Diamin hergestellt. Benzoylisothiocyanat wurde dabei *in situ* aus Ammoniumthiocyanat und Benzoylchlorid erhalten und mit 1,3-Bis(aminomethyl)benzol zum Bis(benzoylthioharnstoff) **6** umgesetzt (Schema 2). Die Hydrolyse von **6** in 10proz. Natronlauge lieferte den Bis(thioharnstoff) **7**, aus dem mit Methyliodid in Methanol das Hydroiodid des gewünschten Thiouroniumsalzes **8** erhalten wurde. Dieses wurde mit unterschiedlichen Aminen in *tert*-Butylalkohol unter Rückfluß zu den Rezeptoren **1–4** umgesetzt. Salze des Bis(alkylguanidinium)-Ions **1** sind darüber hinaus in einem Schritt aus 1,3-Bis(aminomethyl)benzol und Pyrazol-1-carboxamidin-hydrochlorid zugänglich<sup>[26]</sup>.



Schema 2. a)  $\text{NH}_4\text{SCN}$ , Aceton, Rückfluß; b)  $1,3-(\text{H}_2\text{NCH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4$ , Rückfluß; c)  $\text{NaOH}$  (10%), 80 °C; d)  $\text{MeI}$ ,  $\text{MeOH}$ , Rückfluß; e)  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , *tert*-Butylalkohol, Rückfluß.

Daß die Phosphoryltransferreaktion von HPNPP in Gegenwart der Guanidinium-Rezeptoren den cyclischen Phosphorsäureester und *p*-Nitrophenol liefert, wurde durch  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie bzw. durch HPLC gezeigt. Die Geschwindigkeit der Umesterung von HPNPP folgt einer Michaelis-Menten-Kinetik mit Sättigungsverhalten bei steigender Rezeptorkonzentration (Abb. 1). Anhand von Eadie-Hofstee-Diagrammen wurden die Werte für  $k_{\text{cat}}$  und  $K_m$  ermittelt (Tabelle 1). Wird der Phosphorsäureester vollständig an den Rezeptor mit monosubstituierten Guanidiniumgruppen, **1**, gebunden, verläuft die Spaltung 14mal schneller ( $k_{\text{cat}} = 5.5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ ) als die Hintergrundreaktion ( $k_{\text{uncat}} = 3.8 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ ). Die Rezeptoren mit basischen Gruppen, **2–4**, spalten HPNPP effizienter, wobei

Tabelle 1. Geschwindigkeitskonstanten der Umesterung von HPNPP durch die Guanidinium-Rezeptoren **1**, **2** und **5** [a].

Rezeptor	$K_m$ [mM]	$k_{\text{cat}}$ [ $\text{s}^{-1}$ ]	$k_{\text{cat}}/k_{\text{uncat}}$
<b>2</b>	1.6	$1.1 \times 10^{-4}$	290
<b>5</b>	13.8	$8.5 \times 10^{-6}$	22
<b>1</b> [b]	12.6	$5.5 \times 10^{-6}$	14

[a] HPNPP ( $1.1 \times 10^{-4}$  M) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  bei 25 °C. [b] Mit Lutidin ( $1.25 \times 10^{-2}$  M).

der wirkungsvollste Katalysator der Trialkylamin-Rezeptor **2** ist. Bei einer Konzentration von 5 mM beschleunigt **2** ( $k_{\text{obs}} = 8.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ) die Spaltung von HPNPP 45mal stärker als **1** ( $k_{\text{obs}} = 1.9 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ ), und die Geschwindigkeit der durch **2** katalysierten Reaktion ist 290mal höher als die der nicht-katalysierten (Tabelle 1). Die im Vergleich mit **3** und **4** hohe Effizienz von **2** liegt zum Teil an der erhöhten Basizität der internen Base. In **3** (Pyridin) und **4** (Imidazol) entspricht diese der von Lutidin. Im Vergleich zu **1** in Gegenwart von Lutidin erhöhen **3** und **4** in 5 mM Konzentration die Geschwindigkeit der Umesterung von HPNPP um den Faktor 6. Die Dimethylethylamingruppe in **2** ist basischer als die Stickstoffbasen in **3** und **4** und beschleunigt daher die Phosphorylgruppenübertragung am wirkungsvollsten. Jedoch ist die Basizität des Amins in **2** wegen der elektronenziehenden Wirkung der Guanidiniumgruppe und der Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen zu dieser Gruppe wesentlich niedriger als die von einfachen Trialkylaminen. Aus diesem Grund wurden Kontrollexperimente mit **5** durchgeführt, da dessen Basizität der von **2** entsprechen sollte.

Die Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung der durch den „Halbrezeptor“ **5** (10 mM) katalysierten HPNPP-Spaltung beträgt  $4.0 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ . Mit dem Rezeptor **2** ist bei nur halb so hoher Konzentration (5 mM) die Geschwindigkeit im Vergleich dazu um mehr als den Faktor 20 höher ( $k_{\text{obs}} = 8.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ) (Abb. 1). Die Bindungsmöglichkeit an beide Guanidiniumreste von **2** ist also essentiell, um große Geschwindigkeitssteigerungen zu erreichen. Die beiden Guanidiniumgruppen stabilisieren kooperativ das dianionische, trigonal-bipyramidal Intermediat durch Bildung von vier Wasserstoffbrückenbindungen und neutralisieren dadurch die Ladung des Anions.

Die Bindungskonstante  $K_a$  von **2** ist im Vergleich zu der von **1** in Gegenwart von Lutidin ( $K_a = 80 \text{ M}^{-1}$ ) größer ( $K_a = 625 \text{ M}^{-1}$ ). Durch Zugabe eines Überschusses Lutidin wird die Bindungsaaffinität zum Rezeptor gesenkt, was vermutlich mit der erhöhten Polarität des Mediums zusammenhängt. Durch  $^{31}\text{P}$ -NMR-Titrationen von Diethylphosphat mit **2** oder **5** wurden die Bindungsverhältnisse untersucht (Abb. 2). Die Bindungsisothermen für **2** und **5** unterscheiden sich deutlich, wobei der Verlauf der Kurven auf mehrere Bindungsgleichgewichte hindeutet<sup>[13, 27, 28]</sup>. Die Bindungsisotherme für **2** weist eine Verschiebung des  $^{31}\text{P}$ -NMR-Signals zu tieferem Feld ( $\Delta\delta > 0$ ) für den 1:2-Rezeptor-Diethylphosphat-Komplex und eine Verschiebung zu höherem Feld ( $\Delta\delta < 0$ ) für den 1:1-Komplex auf, die für **5** eine Tieffeldverschiebung für den 1:1-Komplex und eine etwas geringere Tieffeldverschiebung für den 2:1-Komplex. Die unterschiedlichen Formen der beiden Titrationskurven deuten auf drastische Unterschiede in den Mikroumgebungen, die dem Diethylphosphat durch **2** und **5** geboten werden. Bei hohen Wirt-Gast-Verhältnissen (2–4) unterscheiden sich die chemischen Verschiebungen des gebundenen Phosphats um mehr als 2 ppm. Dies weist darauf hin, daß **2** unter Beteiligung von beiden phosphatbindenden Guanidiniumgruppen einen starken 1:1-Komplex und **5** einen wesentlich schwächeren 2:1-Rezeptor-Diethylphosphat-Komplex bildet. Die Unterschiede in der Komplexzusammensetzung und -stabilität übertragen sich auf

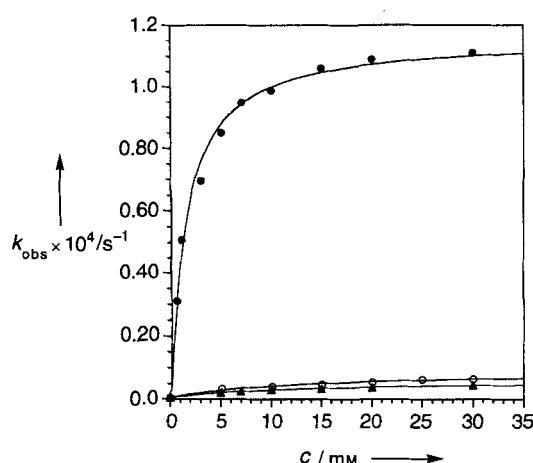


Abb. 1. Auftragung der Reaktionsgeschwindigkeit gegen die Rezeptorkonzentration für die durch **2** (●), **5** (○) oder **1** (▲) katalysierten Umesterungen von HPNPP.

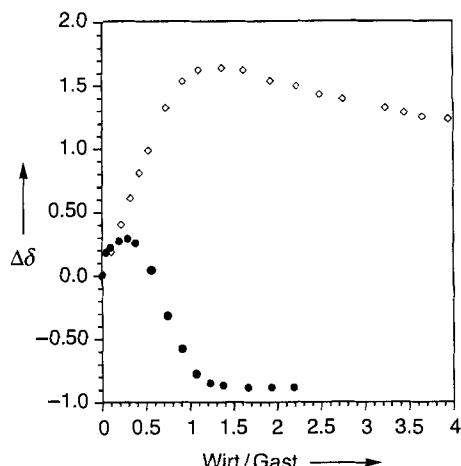


Abb. 2. Relative Änderungen der Lage der  $^{31}\text{P}$ -NMR-Signale von Diethylphosphat (Gast) bei steigender Rezeptor(Wirt)-Konzentration von **2** (●) und **5** (○) in  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

die Effizienz der Rezeptoren bei der Beschleunigung der Phosphorylgruppenübertragung. Die kinetischen Experimente wurden mit einem großen Überschuss an Rezeptor bezüglich des Phosphorsäurediesters durchgeführt. Unter diesen Bedingungen bindet der Bis(guanidinium)-Rezeptor nur ein Substratmolekül (Schema 1, B).

Durch die Kombination von zwei für die Katalyse wesentlichen Elementen in einem synthetischen Rezeptor wurde ein wichtiger Schritt in Richtung auf die Entwicklung künstlicher Nucleasen getan. So können Bis(guanidinium)-Rezeptoren die Geschwindigkeit einer Phosphorylgruppenübertragung erheblich erhöhen, wenn sie eine intramolekulare basische Gruppe enthalten und die elektrostatische Komplementarität von Rezeptorbindungsstelle und trigonal-bipyramidalem Intermediat gewährleistet ist.

#### Experimentelles

Die intramolekularen Umesterungen von HPNPP wurden photometrisch anhand der Absorption des freigesetzten 4-Nitrophenols bei 324 nm verfolgt. Alle Rezeptoren wurden als Tetraphenylboratsalze eingesetzt. Die Reaktionen wurden in  $\text{CH}_3\text{CN}$  unter Bedingungen pseudo-erster Ordnung mit HPNPP-Anfangskonzentrationen von  $1 \times 10^{-4} \text{ M}$  sowie mit dem Rezeptor (3–30 mM) und gegebenenfalls Lutidin (12.5 mM) im Überschuss durchgeführt. In einem typischen kinetischen Experiment wurde eine Küvette mit 2 mL einer Lösung des Rezeptors (5 mM) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  und – wenn erforderlich – 50  $\mu\text{L}$  einer 0.5 M Lösung von Lutidin in  $\text{CH}_3\text{CN}$  beschickt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 20  $\mu\text{L}$  einer 0.01 M Lösung von HPNPP in  $\text{CH}_3\text{CN}$  [29] gestartet. Die Geschwindigkeitskonstanten wurden aus mindestens drei Halbwertszeiten über eine Geschwindigkeitsgleichung erster Ordnung erhalten; für die langsameren Reaktionen wurden sie aus den Anfangsgeschwindigkeiten berechnet. Aus den Steigungen der linearen Auftragungen der Absorption gegen die Zeit wurden durch Umrechnung in Konzentrationen ( $\epsilon = 4500 \text{ M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ) und bezogen auf die Ausgangskonzentration des Phosphorsäurediesters die Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung berechnet. Alle kinetischen Experimente wurden wenigstens zweimal durchgeführt und waren innerhalb einer Fehlertoleranz von 5% reproduzierbar.

Eingegangen am 29. November 1994,  
veränderte Fassung am 21. Februar 1995 [Z 7508]

**Stichworte:** Enzymmimetica · Guanidine · Umesterungen

- [1] Übersichtsartikel: D. S. Sigman, A. Mazumder, D. M. Perrin, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2295–2316; J. R. Morrow, *Adv. Inorg. Biochem.* **1994**, *9*, 41–74; J. Chin, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 145–152; M. W. Göbel, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1201–1203; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1141–1143.
- [2] J. Smith, K. Ariga, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 362–364.
- [3] Für neuere Beispiele siehe: J. K. Bashkin, E. I. Frolova, U. Sampath, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5981–5982; M. Wall, R. C. Hynes, J. Chin, *Angew.*

*Chem.* **1993**, *105*, 1696–1697; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1633–1635; D. Wahnon, R. C. Hynes, J. Chin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1441–1442; B. K. Takasaki, J. Chin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9337–9338; *ibid.* **1994**, *116*, 1121–1122; D. Magda, R. A. Miller, L. Sessler, B. L. Iverson, *ibid.* **1994**, *116*, 7439–7440.

- [4] C. A. Stein, J. S. Cohen, *Cancer Res.* **1988**, *48*, 2659–2668.
- [5] E. Uhlmann, A. Peyman, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 543–584.
- [6] J. F. Milligan, M. D. Matteucci, J. C. Martin, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1923–1937.
- [7] F. A. Cotton, E. E. J. Hazen, M. J. Legg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1979**, *76*, 2551.
- [8] D. J. Weber, A. K. Meeker, A. S. Mildvan, *Biochemistry* **1991**, *30*, 6103–6114.
- [9] E. H. Serpersu, D. Shortle, A. S. Mildvan, *Biochemistry* **1987**, *26*, 1289–1300.
- [10] A. S. Mildvan, E. H. Serpersu, *Met. Ions Biol. Syst.* **1989**, *25*, 309–334.
- [11] R. P. Dixon, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 365–366.
- [12] K. Ariga, E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 417–419.
- [13] D. M. Kneeland, K. Ariga, V. Lynch, C. Huang, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10042–10055.
- [14] R. Gross, J. W. Bats, M. W. Göbel, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 205–210.
- [15] P. Schiessl, F. P. Schmidtchen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 509–511.
- [16] F. P. Schmidtchen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4493–4496.
- [17] A. Galan, E. Pueyo, A. Salmeron, J. de Mendoza, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1827–1830.
- [18] B. Dietrich, T. M. Fyles, J. M. Lehn, L. G. Pease, D. L. Fyles, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, *21*, 934–936.
- [19] V. Jubian, R. P. Dixon, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1120–1121.
- [20] M. W. Göbel, J. W. Bats, G. Dürner, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 217–218; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 207–209.
- [21] R. Gross, G. Dürner, M. W. Göbel, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 49–58.
- [22] D. M. Brown, D. A. Usher, *J. Chem. Soc.* **1965**, 6558–6564.
- [23] Für eine Diskussion zur Verwendung von aktivierten Estern siehe F. M. Menager, M. Ladika, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3145–3146.
- [24] C. R. Rasmussen, F. J. J. Villani, L. E. Weaner, B. E. Reynolds, A. R. Hood, L. R. Hecker, S. O. Nortey, A. Hanslin, M. J. Costanzo, E. T. Powell, A. J. Molinari, *Synthesis* **1988**, 456–459.
- [25] C. R. Rasmussen, F. J. J. Villani, B. E. Reynolds, J. N. Plampin, A. R. Hood, L. R. Hecker, S. O. Nortey, A. Hanslin, M. J. Costanzo, R. M. J. Howse, A. J. Molinari, *Synthesis* **1988**, 460–465.
- [26] M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2497–2502.
- [27] L. S. Flatt, V. Lynch, E. V. Anslyn, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2785–2788.
- [28] F. Chu, L. S. Flatt, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4194–4204.
- [29] [18]Krone-6 (1 Äquiv.) und Wasser ( $8 \times 10^{-5} \text{ M}$ ) wurden der Lösung des Bariumsalzes von HPNPP in  $\text{CH}_3\text{CN}$  zugesetzt, um die Löslichkeit zu erhöhen.

#### Ein stabiler Aquaeisen(III)-Komplex mit $S = 1$ : Struktur und spektroskopische Eigenschaften\*\*

Michael J. Bartos, Christopher Kidwell, Karl E. Kauffmann, Scott W. Gordon-Wylie, Terrence J. Collins\*, George C. Clark, Eckard Münck\* und Susan T. Weintraub

Wegen der Bedeutung von Eisenzentren für Oxidationen in biologischen Systemen zieht die Chemie von Eisenverbindungen in hohen Oxidationsstufen weiterhin große Aufmerksamkeit auf sich. Wir haben makrocyclische Tetraamide entwickelt, die Verbindungen mit Eisen in hohen Oxidationsstufen stabilisieren;

[\*] Prof. T. J. Collins, Prof. E. Münck, M. J. Bartos, C. Kidwell, K. E. Kauffmann, S. W. Gordon-Wylie  
Department of Chemistry, Carnegie Mellon University  
4400 Fifth Avenue, Pittsburgh, PA 15206 (USA)  
Telefax: Int. + 412/268-6897

Prof. G. C. Clark  
University of Auckland (Neuseeland)

Prof. S. T. Weintraub  
University of Texas, Health Science Center at San Antonio (USA)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health [Grant GM 44867 (T. J. C.) und GM 22701 (E. M.)] gefördert.