

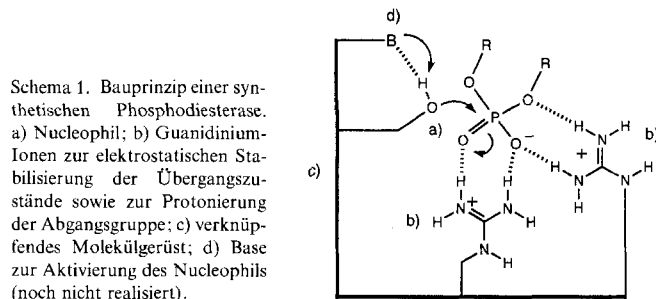
Die Trennung der Enantiomere wurde durch Einzelinjektionen der reinen Enantiomere überprüft und die Abfolge der eluierten Enantiomere wurde durch Spiking des Racemats mit den einzelnen Enantiomeren bestimmt. Der Trennfaktor  $\alpha$  ergibt sich aus  $\alpha = t'_{R2}/t'_{R1}$ , wobei  $t'_{R1}$  die Migrationszeit des ersten und  $t'_{R2}$  die des zweiteluierten Enantiomers ist. Wasser wurde zur Bestimmung der Totzeit injiziert.

Eingegangen am 22. November 1995 [Z 8577]  
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

**Stichworte:** Chiralität · Enantiomerentrennung · Kapillarelektrophorese · Kombinatorische Chemie · Peptide

- [1] V. Schurig, H.-P. Nowotny, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 969; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 939.  
[2] V. Schurig in *Bioflavour '87* (Hrsg.: P. Schreier), de Gruyter, Berlin, **1987**, S. 35.  
[3] a) *Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries* (Hrsg.: G. Jung), VCH, Weinheim, **1996**; b) J. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 19; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 17.  
[4] K. Jinno, Y. Saito, Y.-L. Chen, G. Luehr, J. Archer, C. J. Fetzer, W. R. Biggs, *J. Microcolumn. Sep.* **1993**, 5, 135.  
[5] S. Busch, J. C. Kraak, H. Poppe, *J. Chromatogr.* **1993**, 635, 199.  
[6] Y. Ishimama, Y. Oda, N. Asakawa, Y. Yoshida, T. Sato, *J. Chromatogr.* **1994**, 666, 193.  
[7] D. Wistuba, H. Diebold, V. Schurig, *J. Microcolumn. Sep.* **1995**, 7, 17.  
[8] L. Valcheva, G. Pettersson, S. Hjerten, *J. Chromatogr.* **1993**, 638, 263.  
[9] D. W. Armstrong, Y. Tang, S. Chen, Y. Zhou, C. Bagwill, J. R. Chen, *Anal. Chem.* **1994**, 66, 1473.  
[10] D. W. Armstrong, K. Rundlett, G.-L. Reid, *Anal. Chem.* **1994**, 66, 1690.  
[11] R. Kuhn, D. Rieger, B. Fleckenstein, K.-H. Wiesmüller, *J. Chromatogr.* **1995**, 716, 371.  
[12] B. Chankvetadze, G. Endres, G. Blaschke, *Electrophoresis (Weinheim Fed. Repub. Ger.)* **1994**, 15, 804.  
[13] S. Allenmark, S. Andersson, *J. Chromatogr.* **1994**, 666, 167.  
[14] K.-H. Wiesmüller, S. Feiertag, B. Fleckenstein, S. Kienle, D. Stoll, M. Herrmann, G. Jung in Lit. [3a], S. 203.  
[15] G. Jung, A. G. Beck-Sickinger, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 375; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 367.  
[16] J. W. Metzger, K.-H. Wiesmüller, V. Gnau, J. Brünjes, G. Jung, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 901; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 894.  
[17] J. W. Metzger, C. Kemper, K.-H. Wiesmüller, G. Jung, *Anal. Biochem.* **1994**, 219, 261.  
[18] S. Feiertag, K.-H. Wiesmüller, G. J. Nicholson, G. Jung in *Peptides, Structure, Chemistry and Biology, Proc. 14th Am. Pept. Symp.* (Hrsg.: P. T. P. Kaumaya, R. S. Hodges), Mayflower Scientific, Kingswinford, Großbritannien, **1996**, im Druck.  
[19] K. R. Rao, H. A. Sober, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1328.

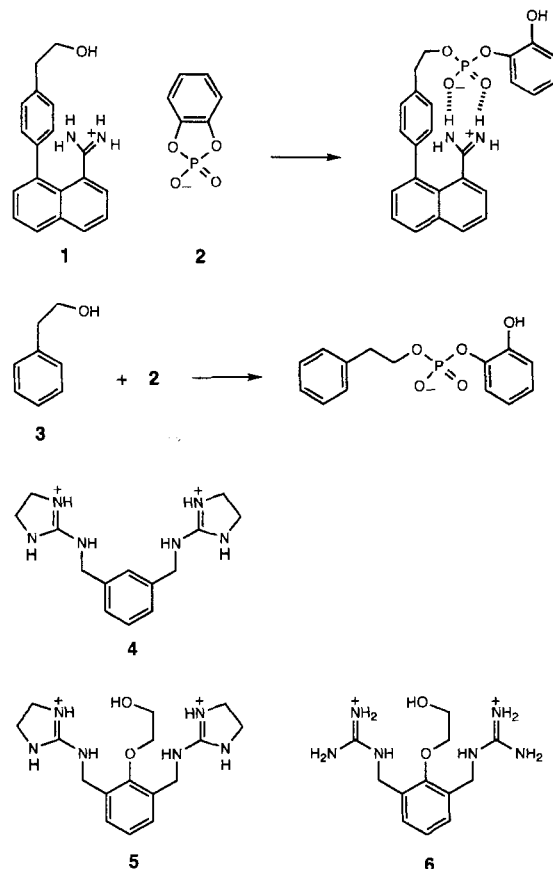
nin-Einheiten, die zusammen mit einem Calcium-Ion die elektrophile Aktivierung von Phosphodiester-Substraten für eine Hydrolyse bewirken<sup>[3]</sup>. Wichtig ist hierbei vor allem die optimale Komplexierung der Substrate in den trigonal-bipyramidalen Übergangszuständen durch die Guanidinium-Gruppen<sup>[4]</sup>. Schema 1 zeigt als Arbeitshypothese, wie sich metallfreie



(noch nicht realisiert).

„synthetische Phosphodiesterasen<sup>[5–6]</sup>“ nach dem Vorbild der Staphylokokken-Nuclease konstruieren lassen sollten.

Da eine Übersetzung von Schema 1 in konkrete chemische Strukturen nicht einfach ist, haben wir uns dem Problem in Teilschritten genähert und zu Beginn die Phosphorylierung monokationischer Alkohole vom Typ **1** untersucht<sup>[2a, d, e]</sup>. **1** assoziiert reversibel mit Phosphodiestern zu Ionenpaarkomplexen, in denen eine rasche Phosphoryl-Übertragung auf die Hydroxygruppe erfolgt. **1** wird durch das Cyclophosphat **2** 2700mal



## Bis(guanidinium)-Alkohole als Modelle der Staphylokokken-Nuclease: Substratbindung über Ionenpaarkomplexe und schnelle Phosphoryl-Übertragungsreaktionen\*\*

Marc-Steffen Muche und Michael W. Göbel\*

In memoriam Wolfgang Oppolzer

Seit einiger Zeit beschäftigen wir uns mit der Synthese einfacher, nicht-peptidischer Moleküle, die strukturelle und funktionelle Aspekte der Staphylokokken-Nuclease modellieren sollen<sup>[1–2]</sup>. Das aktive Zentrum dieses Enzyms enthält zwei Argi-

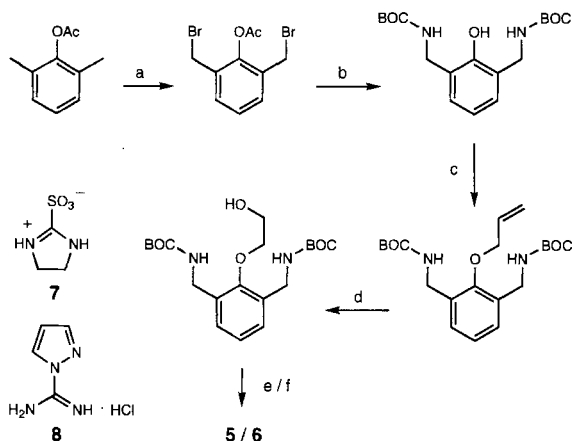
schneller phosphoryliert als der ungeladene Alkohol **3**<sup>[2a, d]</sup>. Die Beschleunigung erklärt sich nicht allein aus der räumlichen Nähe von Nucleophil und Substrat im Ionenpaar (**1** · **2**). Hinzu kommt eine elektrophile Aktivierung durch die Koordination

[\*] Prof. Dr. M. W. Göbel, Dipl.-Chem. M.-S. Muche  
Département de Chimie Organique, Université de Genève  
30 quai Ernest-Ansermet, CH-1211 Genève 4 (Schweiz)  
Telefax: Int. + 22 328 7396  
E-mail: Michael.Goebel@chiorg.unige.ch

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung gefördert. André Pinto und Philippe Kamalaprija danken wir für die Aufnahme der <sup>31</sup>P-NMR-Spektren.

des Phosphodiesters an das Amidinium-Ion. Dieser Effekt ist auch bei einer Reihe von Mono-, Bis- und Tris(guanidinium)-Verbindungen zu beobachten<sup>[2b, c]</sup>. So erhöht sich die Geschwindigkeit der Phosphorylierung von **3** durch **2** in Gegenwart des Bis(guanidinium)-Ions **4** nahezu um den Faktor 5000. **4** und verwandte Verbindungen sind auch als Katalysatoren anderer Phosphoryl-Übertragungen wirksam<sup>[7, 8]</sup>. In einem Versuch, die Strukturmerkmale des Alkohols **1** und des Dikations **4** zu kombinieren, haben wir nun die Verbindungen **5** und **6** hergestellt und ihre Reaktion mit dem Cyclophosphat **2** untersucht.

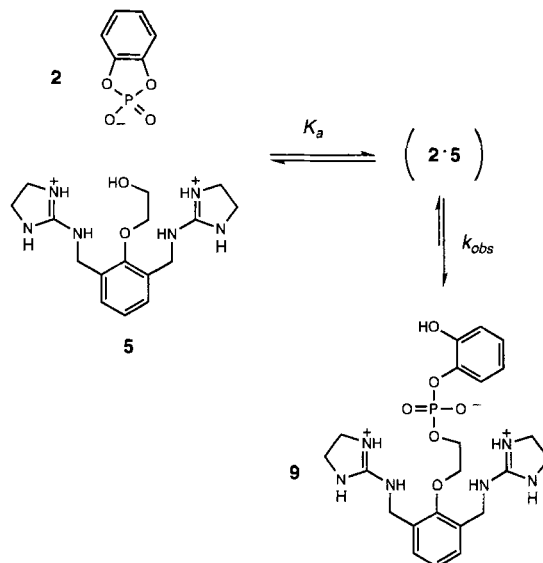
In Schema 2 sind die Synthesen von **5** und **6** skizziert. Der Einbau des zweiten Kations erwies sich als folgenreich



Schema 2. Synthese der Bis(guanidinium)-Alkohole **5** und **6**. a) *N*-Bromsuccinimid (NBS),  $\text{HCO}_2\text{Me}$ , Azoisobuttersäurenitril (AIBN),  $\Delta$ ,  $h\nu$ , 3 h, 69%. b) 1.  $\text{NaN}(\text{CHO})_2$ , *N,N*-Dimethylformamid (DMF),  $80^\circ\text{C}$ , 3 h; 2. 3 M HCl,  $\Delta$ , 7 h; 3.  $(\text{BOC})_2\text{O}$  (BOC = *tert*-Butoxycarbonyl), Dioxan, wässrige NaOH, Raumtemperatur (RT), 16 h,  $80^\circ\text{C}$ . c) Allylbromid,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $80^\circ\text{C}$ , 2 h, > 95%. d) 1.  $\text{O}_3$ , MeOH,  $-90^\circ\text{C}$ ; 2.  $\text{NaBH}_4$ , RT, 16 h, 75%. e) 1. HCl, MeOH, RT, 2 h; 2. 7 [11], MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$ , RT, 16 h; 3. Pikrinsäure, > 95%. f) 1. HCl, MeOH, RT, 2 h; 2. 8 [12], MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$ , RT, 16 h; 3. Pikrinsäure, 70%.

für die Kinetik (siehe unten) und ebenso für die Stärke der Substratbindung: So ergab die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Titration von **2** mit **5** in Abwesenheit von Base eine Assoziationskonstante  $K_a$  von  $2900 (\pm 800) \text{ M}^{-1}$  (DMF/ $[\text{D}_7]\text{DMF} = 2:1$ ,  $30^\circ\text{C}$ ). Für das Ionenpaar (**1** · **2**) beträgt dieser Wert lediglich  $190 \text{ M}^{-1}$ . Gibt man Base zu einem Gemisch aus **2** und **5**, wird die Hydroxygruppe rasch und in hoher Ausbeute unter Bildung von **9** (Schema 3) phosphoryliert (DMF, 0.25 M Diisopropylethylamin,  $30^\circ\text{C}$ ). **9**, als Monopikrat isolierbar, wurde durch  $^1\text{H}$ -,  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie, ESI-MS sowie durch Elementaranalyse charakterisiert. Im Gegensatz zur Phosphorylierung von **1** ist die Bildung von **9** reversibel: Mit verschiedenen Anfangskonzentrationen durchgeführte Experimente erreichten bei Umsätzen zwischen 60 und 94% jeweils ein Gleichgewicht (Tabelle 1, Abb. 1), dessen Konstante etwa  $150 \text{ M}^{-1}$  beträgt. Im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum kann die Rückreaktion von **9** unter Bildung des Cyclophosphats **2** auch direkt beobachtet werden.

Die Kinetik der Hinreaktion wurde durch  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie und durch HPLC bestimmt (Tabelle 1). Für  $c_0(\text{5}) = 0.05 \text{ M}$  und  $c_0(\text{2}) = 0.15 \text{ M}$  übertrifft die Geschwindigkeitskonstante pseudoerster Ordnung der Bis(guanidinium)-Verbindung **5** ( $k_{\text{obs}} = 8.0 (\pm 1) \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ ) die Werte aller von uns bisher untersuchten Alkohole bei weitem. So wird **5** 800mal schneller phosphoryliert als das Monokation **1** ( $k_{\text{obs}} = 9.9 \times 10^{-6} \text{ min}^{-1}$ ). Zum Vergleich von **5** mit dem ungeladenen Alkohol **3** ( $k_2 = 2.4 \times 10^{-7} \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$ ) kann aus  $k_{\text{obs}}$  eine formale Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung abgeleitet werden



Schema 3. Phosphorylierung von **5** zu **9** mit dem Ionenpaar (**2** · **5**) als Zwischenstufe. Verwendete Gegenionen: Pikrat, Tetramethylguanidinium.

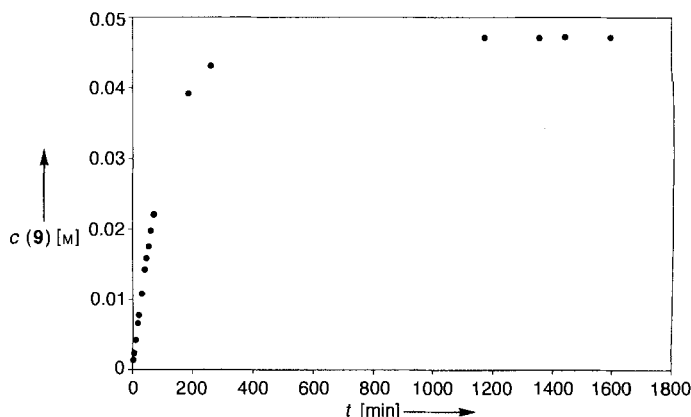


Abb. 1. Zeitlicher Verlauf der Phosphorylierung von **5** zu **9** ( $c_0(\text{2}) = 0.15 \text{ M}$ ,  $c_0(\text{5}) = 0.05 \text{ M}$ , DMF, 0.25 M Diisopropylethylamin,  $30^\circ\text{C}$ ). Die Reaktion führt in ein Gleichgewicht.

Tabelle 1. Phosphorylierung des Bis(guanidinium)-Alkohols **5** zu **9**: Gleichgewichtskonzentration von **9** und Geschwindigkeitskonstanten pseudoerster Ordnung in Abhängigkeit von den Anfangskonzentrationen  $c_0(\text{2})$  und  $c_0(\text{5})$  (DMF, 0.25 M Diisopropylethylamin,  $30^\circ\text{C}$ ; Gegenionen: Pikrat, Tetramethylguanidinium).

$c_0(\text{2})$	$c_0(\text{5})$	$c(\text{9})$	$k_{\text{obs}}$
0.025 M	0.025 M	0.015 M	
0.075 M	0.025 M	0.022 M	
0.05 M	0.05 M	0.033 M	$4.6 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$
0.15 M	0.05 M	0.047 M	$8.0 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$

( $k_{2\text{obs}} = k_{\text{obs}}/c_0(\text{2})$ ). Im Experiment mit  $c_0(\text{2}) = c_0(\text{5}) = 0.05 \text{ M}$  ist die Phosphorylierung von **5** gegenüber Phenylethanol demnach um den Faktor 380000 schneller. Bei hoher Verdünnung wird der Grenzwert von  $k_{2\text{obs}}$  durch das Produkt  $K_a k_1$  bestimmt. Der maximale Beschleunigungsfaktor von  $10^8$ , der sich im Fall der Identität von  $k_{\text{obs}}$  und  $k_1$  errechnen ließe, ist jedoch zu hoch, da  $k_{\text{obs}}$  noch deutlich von der Anfangskonzentration des Alkohols **5** abhängt<sup>[9]</sup>. Ein Faktor von  $10^6$  bis  $10^7$  kann als realistisch angesehen werden.

Wie bereits bei Verbindung **4** beobachtet<sup>[2b]</sup>, hat der Austausch der heterocyclischen Kationen durch unsubstituierte

Guanidinium-Gruppen (**5** → **6**) auch bei den dikationischen Alkoholen einen deutlichen Verlust an Reaktivität zur Folge. So wurde für **6** nur noch ein Wert von  $k_{\text{obs}} = 7.5(\pm 1) \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$  gemessen ( $c_0(\mathbf{6}) = 0.05 \text{ M}$ ,  $c_0(\mathbf{2}) = 0.15 \text{ M}$ , DMF, 0.25 M Diisopropylethylamin, 30 °C). Die Überlegenheit der 2-Aminoimidazolinium-Ionen hängt wahrscheinlich mit ihrer im Vergleich zu der von Guanidinium-Ionen erhöhten Acidität zusammen, wie potentiometrische Titrations von **5** und **6** zeigen. Dies könnte die Reaktionsgeschwindigkeit auf zweifache Weise beeinflussen: a) Im Additionsschritt durch eine bessere Stabilisierung des Übergangszustands infolge stärkerer Wasserstoffbrücken (oder gar Protonierung?). b) Während der Eliminierung durch die erleichterte Protonierung der Abgangsgruppe.

Weiterhin scheinen Basenkonzentrationen von 0.25 M für eine beginnende Deprotonierung der Kationen von **5** bereits auszureichen. Dies ist NMR-spektroskopisch an leichten Signalverschiebungen zu erkennen. Eine Funktion der Heterocyklen als generelle Base kann daher ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. *N*-phosphorylierte Zwischenstufen, Hauptprodukte der Umsetzung mit Phosphorsäurebis(4-nitrophenyl)ester, sind in den  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren der Reaktionsgemische von **2** und **5** auch nicht in Spuren zu erkennen. Falls sie überhaupt existieren, müssen sie kurzlebig sein.

In Anbetracht der gespannten Struktur des Cyclophosphats **2** ist die Reversibilität seiner Umsetzung mit **5** erstaunlich. Als Ursache kommt neben der höheren Säurestärke der glycolischen Hydroxygruppe auch ein strukturelles Problem in Frage. Laut Molekülmodell ist im Komplex zwischen **2** und **5** eine ideale Anordnung von Kationen und Anion (vier  $\text{NH} \cdots \text{O}$ -Wasserstoffbrücken) bei günstiger Orientierung des Nucleophils möglich. Die hydroxylierte Seitenkette ist jedoch so kurz, daß im Reaktionsprodukt **9** die Phosphorylgruppe aus der optimalen Position herausgezogen wird: Eine thermodynamische Destabilisierung des Grundzustandes von **9** resultiert, so daß nur energiereiche Substrate reagieren können<sup>[10]</sup>. Um die mit Cyclophosphat **2** erzielten enormen Beschleunigungseffekte auch bei nichtaktivierten Phosphodiestern zu erreichen, wird die Optimierung der Seitenketten-Struktur von **5** daher zu den wichtigsten Maßnahmen zählen.

### Experimentelles

4,5-Dihydro-1*H*-imidazolium-2-sulfonat **7** (vgl. [11]): 2.5 g *N,N'*-Ethylthioharnstoff (24.5 mmol) wurden in 30 mL Wasser suspendiert, mit 18 mg Natriumolybdat-Dihydrat (0.075 mmol, 0.003 Äquiv.) versetzt und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Zu der Suspension tropfte man sehr langsam (Temperatur  $\leq 5$  °C) 16.8 mL 15proz. Wasserstoffperoxidlösung (74 mmol, 3 Äquiv.). Nach der vollständigen Zugabe entfernte man das Eisbad und erwärmte langsam auf etwa 20 °C. Nach weiteren 90 min wurde die Reaktionsmischung mit 50 mL Methanol versetzt und ca. 12 h im Kühlschrank aufbewahrt. Aus der Lösung kristallisierten 1.56 g (42%) **7**. Schmp. 142 °C, Zers. (Wasser/Methanol).  $^1\text{H}$ -NMR: (270 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 3.86$  (s, 4H, Ethylen- $\text{CH}_2$ ), 10.38 (br.s, 2H, NH).  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (150.16): ber. C 24.00, H 4.03, N 18.66; gef. C 24.10, H 4.19, N 18.46.

**5**: 306 mg des BOC-geschützten Alkohols (0.77 mmol) wurden in 2 mL Methanol gelöst und mit 2 mL methanolischer Salzsäure versetzt. Nach 2 h engte man im Vakuum ein und trocknete den farblosen Feststoff im Hochvakuum. Man löste den Rückstand in 6 mL Methanol/Wasser/Triethylamin (1:1:1), gab 255 mg **7** (1.7 mmol, 2.2 Äquiv.) hinzu und rührte ca. 12 h bei etwa 20 °C. Der Ansatz wurde mit 4 mL 1 M Natronlauge versetzt und zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die wäßrige Phase engte man im Vakuum bis zur Hälfte ein, säuerte mit 2 M Salzsäure an (pH 3–4) und engte vollständig ein. Der getrocknete feste Rückstand wurde mit 5 mL Methanol ausgekocht und das abgekühlte Gemisch filtriert. Dieser Vorgang wurde noch zweimal wiederholt. Nun wurden die vereinigten Filtrate mit Wasser versetzt, bis sich eine klare Lösung bildete. Anschließend gab man 2 Äquiv. einer methanolischen Pikrinsäurelösung hinzu und versetzte bis zur Trübung mit Wasser. Das ausfallende Produkt wurde durch Erhitzen wieder gelöst. Beim Abkühlen kristallisierten 590 mg (97%) von **5** (Bisphikat). Schmp. 196 °C (Methanol/Wasser).  $^1\text{H}$ -NMR (270 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 3.62$  (s, 8H, Ethylen- $\text{CH}_2$ ), 3.76 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.89 (t,  $J = 4.4 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.45 (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 4H, benzyl.  $\text{CH}_2$ ), 5.28 (br.s, 1H, OH), 7.23 (m, 3H, arom. H), 7.45–8.45 (br.s, 4H, Guanidin-H), 8.51

(t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 2H, Benzyl-NH), 8.60 (s, 4H, Pikrat-H).  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_{12}\text{O}_{16}$  (790.62): ber. C 42.54, H 3.82, N 21.26; gef. C 42.58, H 4.06, N 21.49.

Eingegangen am 21. März 1996 [Z 8958]

**Stichworte:** Enzymmimetica · Guanidine · Molekulare Erkennung · Phosphorylierungen

- [1] Übersicht: A. J. Kirby, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 770–790; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 705–724.
- [2] a) M. W. Göbel, J. W. Bats, G. Dürner, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 217–218; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 207–209; b) R. Groß, G. Dürner, M. W. Göbel, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 49–58; c) R. Groß, J. W. Bats, M. W. Göbel, *ibid.* **1994**, 205–210; d) G. Müller, G. Dürner, J. W. Bats, M. W. Göbel, *ibid.* **1994**, 1075–1092; e) D. Reckenbeil, J. W. Bats, G. Dürner, M. W. Göbel, *ibid.* **1994**, 1219–1229.
- [3] F. A. Cotton, E. E. Hazen, Jr., M. J. Legg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1979**, *76*, 2551–2555.
- [4] E. H. Serpersu, D. Shortle, A. S. Mildvan, *Biochemistry* **1987**, *26*, 1289–1300; J. K. Judice, T. R. Gamble, E. C. Murphy, A. M. de Vos, P. G. Schultz, *Science* **1993**, *261*, 1578–1581; J. Åqvist, A. Warshel, *Biochemistry* **1989**, *28*, 4680–4689.
- [5] Neuere Beispiele Metallionen-vermittelter Phosphodiester-Hydrolysen: B. Linkletter, J. Chin, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 529–531; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 472–474; D. Wahnson, A. M. Lebus, J. Chin, *ibid.* **1995**, *107*, 2594–2597 bzw. **1995**, *34*, 2412–2414; B. K. Takasaki, J. Chin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8582–8585; M. J. Young, J. Chin, *ibid.* **1995**, *117*, 10577–10578; M. Komiyama, N. Takeda, Y. Takahashi, H. Uchida, T. Shiiba, T. Kodama, M. Yashiro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 269–274; M. Komiyama, N. Takeda, T. Shiiba, Y. Takahashi, Y. Matsumoto, M. Yashiro, *Nucleosides Nucleotides* **1994**, *13*, 1297–1309; M. Komiyama, *J. Biochem. (Tokyo)* **1995**, *118*, 665–670; E. Kövári, J. Heitker, R. Krämer, *J. Chem. Soc. Commun.* **1995**, 1205–1206; J. Rammo, R. Hettich, A. Roigk, H.-J. Schneider, *ibid.* **1996**, 105–107; R. Breslow, B. L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7893–7894; J. Hall, D. Hüskens, U. Piele, H. E. Moser, R. Häner, *Chem. Biol.* **1994**, *1*, 185–190; J. K. Bashkin, E. I. Frolova, U. S. Sampath, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5981–5982; D. Magda, R. A. Miller, J. L. Sessler, B. L. Iverson, *ibid.* **1994**, *116*, 7439–7440; A. Tsubouchi, T. C. Bruice, *ibid.* **1994**, *116*, 11614–11615; A. Tsubouchi, T. C. Bruice, *ibid.* **1995**, *117*, 7399–7411; L. M. T. Schnaith, R. S. Hanson, L. Que, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 569–573. Weitere Literaturzitate siehe [2].
- [6] Mit der Phosphorylierung von 1 vergleichbare Reaktionen metallkoordinierter Alkohole: M. J. Young, D. Wahnson, R. C. Hynes, J. Chin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9441–9447; E. Kimura, Y. Kodama, T. Koike, M. Shiro, *ibid.* **1995**, *117*, 8304–8311; I. O. Kady, B. Tan, Z. Ho, T. Scarborough, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1137–1138; J. R. Morrow, K. Aures, D. Eppstein, *ibid.* **1995**, 2431–2432.
- [7] V. Jubian, R. P. Dixon, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1120–1121; J. Smith, K. Ariga, E. V. Anslyn, *ibid.* **1993**, *115*, 362–364; V. Jubian, A. Veronese, R. P. Dixon, A. D. Hamilton, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1343–1345; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1237–1239; M. W. Hosseini, A. J. Blakker, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3896–3904; B. Barbier, A. Brack, *ibid.* **1992**, *114*, 3511–3515.
- [8] Komplexierung von Phosphaten durch Bis(guanidine) und verwandte Verbindungen: B. Dietrich, D. L. Fyles, T. M. Fyles, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2763–2787; R. P. Dixon, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 365–366; D. M. Kneeland, K. Ariga, V. M. Lynch, C.-Y. Huang, E. V. Anslyn, *ibid.* **1993**, *115*, 10042–10055; F. Chu, L. S. Flatt, E. V. Anslyn, *ibid.* **1994**, *116*, 4194–4204; V. Král, H. Furuta, K. Shreder, V. Lynch, J. L. Sessler, *ibid.* **1996**, *118*, 1595–1607; B. L. Iverson, K. Shreder, V. Král, P. Sansom, V. Lynch, J. L. Sessler, *ibid.* **1996**, *118*, 1608–1616; W. Peschke, F. P. Schmidtchen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 5155–5158; G. Deslongchamps, A. Galán, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 58–60; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 61–63.
- [9] Eine Überlagerung von Reaktionskanälen erster und höherer Ordnung war auch im Fall des Amidiniumalkohols **1** zu erkennen. Hier konnte  $k_1$  durch Extrapolieren von  $k_{\text{obs}}$  auf  $c_0(\mathbf{1}) = 0$  exakt gemessen werden [2d]. Dies ist bei **5** bisher nicht gelungen.
- [10] F. M. Menger, M. Ladika, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3145–3146.
- [11] C. A. Maryanoff, J. N. Plampin, R. C. Stanzione, US 4,656,291, **1988**; *Chem. Abstr.* **1988**, *108*, 21911.
- [12] M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2497–2502.