

erhalten, die im Reaktionsmedium kaum löslich sind und IR-spektroskopisch als **1a**, **b** identifiziert wurden ($\tilde{\nu}_{\text{C-C}} = 1818$ und 1767 cm^{-1} für **1a** bzw. **1b**).

Das Erhitzen von **1** in Toluol auf ca. 100°C führte zu roten bis orangen Lösungen, aus denen, nachdem schwarze, pyrophore Niederschläge abfiltriert sowie die Filtrate eingengt und auf ca. -30°C gekühlt worden waren, rote bis orange Kristalle der Verbindungen **2** ausfielen.

Die Struktur von **2a** im Kristall^[2] zeigt Abbildung 1. Das Niob(t)-Atom wird von zwei der vier Phenylringe des Tetraphenylboratoliganden koordiniert. Der mittlere Abstand

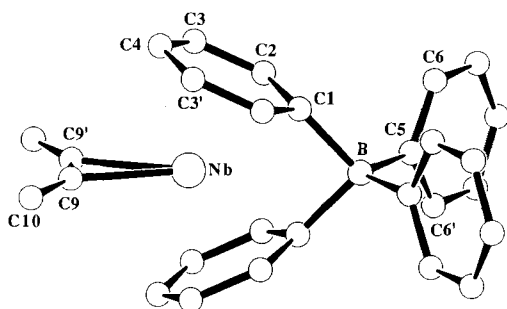


Abb. 1. SCHAKAL-Zeichnung der Struktur von **2a** im Kristall. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [$^\circ$]: Nb-C 1, 2.369(3); Nb-C 2 2.373(2), Nb-C 3 2.420(2), Nb-C 4 2.420(1), C-C(η^6 -C₆H₅, Mittelwert) 1.419(3), C-C(übrige C₆H₅, Mittelwert) 1.392(3), B-C 1 1.653(3), B-C 5 1.631(3); C 5-B-C 5' 112.8° . Für weitere Angaben siehe Text.

zwischen Niob und den Flächenmittelpunkten dieser Phenylringe beträgt 1.931 Å , und die beiden Ringe sind 131.6° gegeneinander verdreht (von den Flächenmittelpunkten und dem Niobatom eingeschlossener Winkel) (zum Vergleich: 1.92 Å (Mittelwert) bzw. 147.7° in $[\text{Nb}(\eta^6\text{-mes})_2(\text{CO})]\text{-BPh}_4$ ^[1b] und 1.91 Å (Mittelwert) bzw. 142.3° in $[\text{Nb}(\eta^6\text{-toluol})_2(\text{PET}_3)]\text{BF}_4$ ^[15]). Das Boratom ist verzerrt tetraedrisch umgeben. Der Winkel C 1-B-C 1' beträgt 92.3° .

Die Abstände C 9-C 9' [$1.219(1) \text{ Å}$] und Nb-C 9 [$2.269(3) \text{ Å}$] sowie der Winkel C 10-C 9-C 9' [$150.8(3)^\circ$] sind typisch für eine Wechselwirkung Niob(t)-Alkin, wenn das Alkin als Zweielektronendonator fungiert^[6]; dagegen sind in anderen Komplexen disubstituierter Acetylene die C-C-Abstände meist länger und die Niob(t)-C-Abstände kürzer^[7, 8], und zwar besonders, wenn der Ligand als Vierelektronendonator auftritt.

Die Koordination eines^[9] oder mehr als eines Phenylrings von Tetraphenylborat an Übergangsmetalle^[10] ist bekannt, jedoch ist in allen Fällen das Verhältnis koordinierter Phenylringe zur Zahl der Übergangsmetall-Ionen 1:1. Beispiele sind $[\text{Co}\{\text{B}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5)(\text{C}_6\text{H}_5)_3\}(\text{py})_2]$ ^[9b] und $[\{\text{RuCp}^*(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5)_4\text{B}\}]^{3+}$ ^[10]. Im Fall von $\text{Si}(\text{C}_6\text{H}_5)_4$ ^[11] wurde anhand der Komplexe $[\text{M}\{\text{Si}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5)_2(\text{C}_6\text{H}_5)_2\}](\text{M} = \text{V}, \text{Cr})$ festgestellt, daß zwei Phenylringe an dasselbe Metallatom koordiniert sein können.

Nach unserer Kenntnis sind die Verbindungen **2** die ersten Beispiele für Metallkomplexe, in denen zwei Phenylringe des Tetraphenylboratoliganden an dasselbe Metall-Ion koordiniert sind. Die formal negative Ladung des Liganden BPh_4^- ist ein wesentliches Detail, da ihre Entfernung aus der Koordinationssphäre nur durch Ionisierung oder reduktiv in Gegenwart von Konkurrenzliganden möglich ist.

Experimentelles

2a: Eine Suspension von 0.774 g (1.09 mmol) **1a** in 100 mL Toluol wurde 15 min auf 100°C erhitzt und dann filtriert. Das orange-braune Filtrat wurde auf ca. 25 mL eingengt und auf ca. -30°C gekühlt. 0.07 g rote Kristalle von **2a** wurden isoliert und im Vakuum getrocknet. Weitere 0.065 g Kristalle wur-

den nach Einengen der Lösung auf ca. 5 mL gewonnen, so daß die Gesamtausbeute 0.135 g (26%) betrug. – IR (Nujol und Poly(chlorotrifluorethylen)): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3067 w , 3047 m , 2963 m , 1919 m , 1591 s , 1481 m , 1425 s , 1347 w , 1276 w , 1261 m , 1159 m , 1089 m , 1015 m , 803 m , 752 s , 709 s , 589 m . Korrekte C, H, Nb-Analyse.

Eingegangen am 7. April 1992 [Z 5286]

- [1] a) F. Calderazzo, G. Pampaloni, L. Rocchi, J. Strähle, K. Wurst, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 109–110; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 102–103; b) J. Organomet. Chem. **1991**, *413*, 91–109; c) F. Calderazzo, F. Gingl, G. Pampaloni, L. Rocchi, J. Strähle, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1005–1010.
- [2] ENRAF-Nonius-CAD4; MoK_α -Strahlung ($\lambda = 0.7093 \text{ Å}$); Graphitmonochromator, empirische Absorptionskorrektur (ψ -Scans [3]); Datensammlung bei Raumtemperatur (ω -Scan). Kristalldaten für **2a**: Kristallabmessungen [mm]: $0.5 \times 0.3 \times 0.2$, tetragonal, Raumgruppe $P4_2/m$ (Nr. 113); $a = 9.734(1)$, $c = 11.633(1) \text{ Å}$, $V = 1102.3(3) \text{ Å}^3$, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber}} = 1.405 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 5.331 \text{ cm}^{-1}$; $F(000) = 480$; 6183 Reflexe mit $3 < \theta < 29^\circ$, davon 5570 mit $I > 3 \sigma(I)$, Strukturlösung und -verfeinerung [4] mit 1444 unabhängigen Reflexen mit $I > 3 \sigma(I)$ für 81 Parameter. Die Punktsymmetrie des Moleküls ist 2 mm ; $R = 0.022$, $R_w = 0.031$; $w^{-1} = 1/\sigma^2(F_o)$, $\text{GOF} = 1.115$; Verfeinerung für Nichtwasserstoffatome anisotrop, Wasserstoffatome aus der Differenz-Fourier-Karte in die Berechnung der Strukturaktoren einbezogen. Größte Restelektronendichte 0.4 e Å^{-3} . Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-56367, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [3] A. C. T. North, D. Phillips, F. C. Mathews, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1968**, *24*, 351–359.
- [4] B. A. Frenz, *The Enraf-Nonius CAD4-SDP* (Hrsg.: H. Schenk, R. Olthoff-Hazekamp, R. van Koningsveld, G. C. Bassi), Delft University Press, Delft, Niederlande, **1978**, S. 64; SDP-PLUS, Version 1.1.1984, und VAXSDP, Version 2.2.1985.
- [5] J. A. Bandy, K. Prout, F. G. N. Cloke, H. C. de Lemos, J. M. Wallis, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1988**, 1475–1478.
- [6] A. N. Nesmeyanov, A. I. Gusev, A. A. Pasynskii, K. N. Anisimov, N. E. Kolobova, Yu. T. Struchkov, *Chem. Commun.* **1969**, 739–740.
- [7] A. N. Nesmeyanov, A. I. Gusev, A. A. Pasynskii, K. N. Anisimov, N. E. Kolobova, Yu. T. Struchkov, *Chem. Commun.* **1969**, 277–278; N. I. Kirilova, N. E. Kolobova, A. I. Gusev, A. B. Antonova, Yu. T. Struchkov, K. N. Anisimov, O. M. Khitrova, *Zh. Strukt. Khim.* **1974**, *15*, 651–658 [*Chem. Abstr.* **1974**, *81*, 142416 m].
- [8] R. N. Vrtis, S. Liu, C. P. Rao, S. G. Bott, S. J. Lippard, *Organometallics* **1991**, *10*, 275–285; M. J. McGeary, A. S. Gamble, J. L. Templeton, *ibid.* **1988**, *7*, 271–279; P. A. Bianconi, R. N. Vrtis, K. P. Rao, I. D. Williams, M. P. Engeler, S. J. Lippard, *ibid.* **1987**, *6*, 1968–1977.
- [9] Siehe beispielsweise a) B. J. Thomas, S. K. Noh, G. K. Schulte, S. C. Sendlinger, K. H. Theopold, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 893–902; b) G. Fachinetti, T. Funaioli, P. F. Zanazzi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1100–1101; c) R. D. Rogers, D. C. Hrcir, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1984**, *40*, 1160–1161; d) P. Albano, M. Aresta, M. Manassero, *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 1069–1072; e) M. B. Hossain, D. van der Helm, *ibid.* **1978**, *17*, 2893–2900; f) G. J. Kruger, A. L. du Preez, R. J. Heines, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1974**, 1302–1305.
- [10] P. J. Fagan, M. D. Ward, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1698–1719.
- [11] C. Elschenbroich, J. Hurley, B. Metz, W. Massa, G. Baum, *Organometallics* **1990**, *9*, 889–897.

Racemisierungsfreie Kettenverlängerung von Thiodipeptiden mit Proteasen**

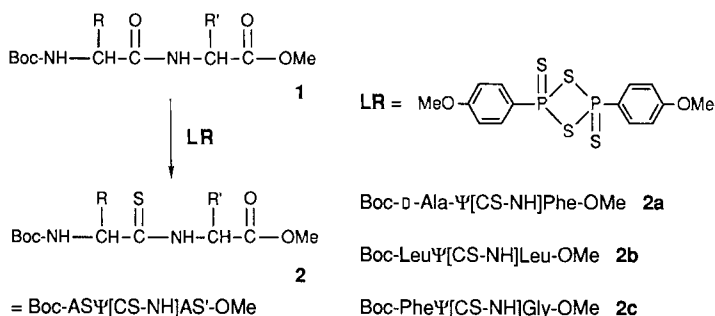
Von Carlo Unverzagt*, Armin Geyer und Horst Kessler*

Die Thioamidbindung bietet sich als Element der Strukturvariation an, um bei biologisch aktiven Peptiden die Aktivität und Selektivität zu erhöhen. Die bislang unbefriedigende synthetische Zugänglichkeit schränkte jedoch den allgemeinen Einsatz von Thiopeptiden als Peptidomimetica

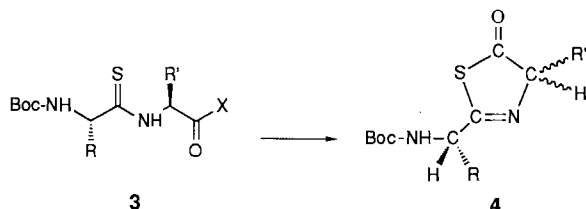
[*] Dr. C. Unverzagt, Prof. Dr. H. Kessler, Dipl.-Chem. A. Geyer, Organisch-chemisches Institut der Technischen Universität München, Lichtenbergstraße 4, W-8046 Garching

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und von der Leonhard-Lorenz-Stiftung gefördert.

ein^[1], obwohl sie wegen ihrer erhöhten Stabilität gegen Proteasen^[2] und zur Konformationsänderung^[3] attraktiv sind. Der O/S-Austausch in Peptiden mit Lawessons Reagens **LR**^[4] oder dessen Varianten^[5] läßt sich zwar in cyclischen Peptiden^[3, 6b] selektiv, aber nur bedingt vorhersehbar erzielen. Lediglich in geschützten Dipeptiden **1** erreicht man in hohen Ausbeuten einen selektiven O/S-Austausch an der Amidbindung (\rightarrow **2**), ohne daß die Urethan- oder die Esterschutzgruppe angegriffen werden. Die Abspaltung der Schutzgruppen bereitet in der Regel keine Schwierigkeiten.



Am C-Terminus von Thiopeptiden mit klassischen Methoden eine Peptidverlängerung durchzuführen, gelingt in der Regel nicht^[6]. Statt dessen bildet sich aus dem aktivierten Dipeptid **3** in einer Nachbargruppenreaktion der schwefelhaltige Heterocyclus **4**. Die Thiazolone **4** sind äußerst schlechte Acylierungsmittel und neigen zudem an beiden chiralen Zentren sehr zur Racemisierung. Daher wurden die wenigen Verlängerungen von Thiodipeptiden nur an achiralen C-Termini wie Glycin oder α -Aminoisobuttersäure durchgeführt^[6].



Wir berichten hier über die enzymatische C-terminale Kettenverlängerung der Thiopeptide **2a, b** und die N-terminale Kettenverlängerung des am N-Terminus deblockierten **2c** (= **5e**). Die Verbindungen **2a–c** werden von Subtilisin Carlsberg und Subtilisin BPN' als Substrate akzeptiert und in 50proz. Dimethylformamid (DMF) nahezu quantitativ zu den entsprechenden Carbonsäuren verseift. Unter diesen Reaktionsbedingungen greifen Proteasen nur die energiereicheren Esterbindungen an, nicht jedoch Amidbindungen^[7, 8]. Bei Aminosäure- und Peptidestern können Proteasen somit eine C-terminale Peptidverlängerung katalysieren^[8]. Dieses schonende Syntheseprinzip haben wir erfolgreich auf die empfindlichen Thiopeptide übertragen. Die Subtilisin-BPN'-katalysierte Reaktion des Thiopeptidmethylesters **2a** mit Leucinamid H-Leu-NH₂ **5c** lieferte neben dem hydrolysierten Dipeptid (60%) das gewünschte Tripeptid **6c** (siehe Tabelle 1) (24%). Offenbar ist das Enzym in der Lage, das Peptidomimeticum **2a** so mild zu aktivieren, daß die Verlängerung zum Thiotripeptid **6c** gelingt und die unerwünschte Nebenreaktion der Thiazolonbildung ausbleibt. Das 250-MHz-¹H-NMR-Spektrum der Verbindung weist neben dem charakteristischen Thioamid-Protonensignal bei $\delta = 10.2$

auch die Resonanzen aller drei Aminosäuren auf und belegt, daß die Verknüpfung racemisierungsfrei verläuft.

Die Ausbeuten bei der enzymatischen Peptidverlängerung von **2a** mit **5c** konnten durch die Verwendung von Chymotrypsin als Biokatalysator gesteigert werden (Tabelle 1). Unter den Synthesebedingungen reagierten die eingesetzten Thiodipeptide fast vollständig unter Hydrolyse oder Peptidverlängerung zu **6**, mit Ausnahme der Umsetzungen von **2a** + **5c** und **2b** + **5e**, bei denen zusätzlich 46 bzw. 30% Ausgangs-peptid zurückgewonnen wurden. Die den Ergebnissen von Tabelle 1 zugrundeliegenden Enzymreaktionen sind noch nicht optimiert und lassen sicherlich weitere Ausbeutesteigerungen durch Variation von Cosolvens, Substrat und Enzym zu.

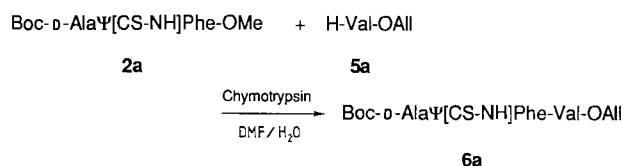
Tabelle 1. Mit Chymotrypsin synthetisierte Thiopeptide **6a–g**.

Edukte [a] Thiopeptide	Ausb. [%]
2a + 5a Boc-D-AlaΨ[CS-NH]Phe-Val-OAl 6a	70
2a + 5b Boc-D-AlaΨ[CS-NH]Phe-Val-OMe 6b	49
2a + 5c Boc-D-AlaΨ[CS-NH]Phe-Leu-NH ₂ 6c	48
2a + 5e Boc-D-AlaΨ[CS-NH]Phe-PheΨ[CS-NH]Gly-OMe 6d	63
+ Boc-D-AlaΨ[CS-NH]Phe-(PheΨ[CS-NH]Gly) ₂ -OMe 6e	8 [b]
2b + 5d Boc-LeuΨ[CS-NH]Leu-Phe-NH ₂ 6f	66
2b + 5e Boc-LeuΨ[CS-NH]Leu-PheΨ[CS-NH]Gly-OMe 6g	26

[a] **5a** = H-Val-OAl, **5b** = H-Val-OMe, **5c** = H-Leu-NH₂, **5d** = H-Phe-NH₂, **5e** = H-PheΨ[CS-NH]Gly-OMe. [b] Nebenprodukt bei der Synthese von **6d**.

Ist die Aminkomponente bei der enzymatischen Peptidkupplung ebenfalls ein Thiodipeptid wie das Nucleophil **5e**, so entstehen Tetrapeptide mit alternierenden Amid- und Thioamidbindungen (**6d, g**). Bei der Synthese von **6d** konnte als Nebenprodukt (8%) das Hexapeptid **6e** mit drei Thioamidgruppierungen isoliert werden. Wahrscheinlich dimerisiert ein Teil von **5e** unter den Reaktionsbedingungen zum Tetrapeptid H-PheΨ[CS-NH]Gly-PheΨ[CS-NH]Gly-OMe, das dann von Chymotrypsin bevorzugt zu **6e** verlängert wird.

Chymotrypsin weist eine hohe Spezifität für Peptidspaltungen nach aromatischen Aminosäuren und Leucin auf^[8] und greift Valinester nicht an^[9]. Daher gelingt die Umsetzung des Thiopeptids **2a** mit den Valinallyl- und -methylestern **5a, b** zu Thiotripeptidestern. Bemerkenswert ist, daß



mit der nur geringfügig größeren, lipophilen Allylestergruppe im Nucleophil eine Ausbeutesteigerung von mehr als 20% resultiert. Aus den entstandenen Tripeptiden **6a** (70%) und **6b** (49%) lassen sich die Esterschutzgruppen abspalten, und das resultierende Thiopeptid kann zum Aufbau von größeren Fragmenten dienen. Bei der selektiven Entfernung der Allylesterschutzgruppe aus dem Thiotripeptid **6a** unter Palladium(0)-Katalyse^[10] (Schema 1) verursacht das nucleophile Thioamidschwefelatom keine Nebenreaktion^[11]. Anschließend Kupplung in Gegenwart von N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-hydrochlorid/1-Hydroxybenzotriazol (EDCI/HOBt) an **7** ergab in 85% Ausbeute das Thiohexapeptid **8**. Abspaltung der Schutzgruppen an den Kettenenden führte zu **9**, das gegenwärtig in Cyclisierungsreaktionen untersucht wird.

Boc-D-AlaΨ[CS-NH]Phe-Val-OAlI **6a**

1. Morpholin, [Pd(PPh₃)₄]
2. EDCl/HOBt, H-Lys(Z)-Trp-Phe-OMe **7**

Boc-D-AlaΨ[CS-NH]Phe-Val-Lys(Z)-Trp-Phe-OMe **8**

1. NaOH, *i*PrOH
2. HCl, Et₂O

H-D-AlaΨ[CS-NH]Phe-Val-Lys(Z)-Trp-Phe-OH **9**

Schema 1. Reaktionen ausgehend vom Thiopeptid **6a**.

Die hier vorgestellte Methode zur enzymatischen Verlängerung von Thiodipeptiden ist sicherlich auch auf die Verlängerung anderer Aminosäuren am C-Terminus übertragbar. Durch die richtige Wahl des Enzyms und der Schutzgruppen sollte es möglich sein, Thioamidbindungen an einer Vielzahl von Peptidverknüpfungen selektiv einzuführen.

Experimentelles

N-tert-Butyloxycarbonyl-D-thioalanyl-L-phenylalanyl-L-valinalylester **6a**: In einem Plastikgefäß werden 500 mg (1.37 mmol) **2a** und 860 mg (5.48 mmol) **5a** in 21.2 mL DMF/H₂O (1/1) gelöst. Dazu gibt man 250 mg Chymotrypsin und rührt 48 Stunden. Das Reaktionsgemisch wird im Hochvakuum eingengt und an 30 g Kieselgel mit CH₂Cl₂/MeOH 100/1 chromatographiert. Ausbeute 472 mg (70%) **6a** [α]_D²⁵ = -4.0 (c = 1, MeOH).

Eingegangen am 13. März 1992 [Z 5238]

- [1] A. F. Spatola in *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins*, Vol. 7 (Hrsg.: B. Weinstein), Marcel Dekker, New York, **1983**, S. 267–357.
- [2] R. E. Beattie, D. T. Elmore, C. H. Williams, D. J. S. Guthrie, *Biochem. J.* **1987**, *245*, 285–288; zit. Lit.
- [3] D. Seebach, S. Y. Ko, H. Kessler, M. Köck, M. Reggeli, P. Schmieder, M. D. Walkinshaw, J. J. Böslsterli, D. Bevec, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1953–1990; H. Kessler, H. Matter, A. Geyer, H.-J. Diehl, M. Köck, G. Kurz, F. R. Oppendoerf, M. Callens, R. K. Wierenga, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 343–345; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 328–330.
- [4] K. Clausen, M. Thorsen, S.-O. Lawesson, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3635–3639.
- [5] a) M. Yokoyama, Y. Hasegawa, H. Hatanaka, Y. Kawazoe, T. Imamoto, *Synthesis* **1984**, 827–829; b) G. Lajoie, F. Lepine, B. Belleau, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3815–3818; c) H. Davy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 457–458.
- [6] a) O. E. Jensen, A. Senning, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6555–6564; b) D. B. Sherman, A. F. Spatola, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 433–441; c) D. W. Brown, M. M. Campbell, M. S. Chambers, C. V. Walker, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2171–2174.
- [7] C. F. Barbas III, J. R. Matos, J. B. West, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5162–5166.
- [8] H. D. Jakubke in *The Peptides*, Vol. 9 (Hrsg.: S. Udenfriend, J. Meienhofer), Academic Press, London, **1987**, S. 103–165.
- [9] G. Kloss, G. Schroeder, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1964**, *336*, 248–256.
- [10] H. Waldmann, H. Kunz, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1712–1725.
- [11] H. Kunz, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 426–427; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *27*, 1697–1699.

Trennung überlappender Multipletts im zweidimensionalen NMR-Spektrum durch selektive „Injektion“ von Magnetisierung**

Von Catherine Zwahlen, Sébastien J. F. Vincent und Geoffrey Bodenhausen*

Mehrdimensionale NMR-Spektren können auf zwei unterschiedlich anspruchsvollen Niveaus interpretiert werden.

[*] Prof. Dr. G. Bodenhausen, C. Zwahlen, S. J. F. Vincent
Section de Chimie, Université de Lausanne
Rue de la Barre 2, CH-1005 Lausanne (Schweiz)

[**] Wir danken Dr. W. Bermel, Karlsruhe, und Prof. H. Kessler, Garching, für eine Probe von cyclo(L-Pro¹-L-Pro²-D-Pro³). Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und von der Commission pour l'Encouragement de la Recherche Scientifique (CERS) gefördert.

In vielen Fällen ist es ausreichend, sich auf die chemische Verschiebung zu konzentrieren, aber eine umfassendere Analyse muß auch die Informationen nutzen, die in der Feinstruktur von Kreuzpeakmultipletts enthalten sind^[1]. Es gibt drei Haupthindernisse bei einer derartigen detaillierten Analyse: sehr große Komplexität der Multipletts, schlechte digitale Auflösung und zufällige Signalüberlappung. Sehr komplizierte Signalmuster können entweder durch Entkopplungsverfahren während der Signalakquisition oder durch teilweise Dekonvolution der Multipletts, nachdem sie aufgenommen wurden, vereinfacht werden^[2]. Das Problem der digitalen Auflösung kann sehr effektiv durch ein „Zoomen“ mit Hilfe von zweidimensionalen Methoden mit weichen Pulsen wie der selektiven Korrelationsspektroskopie (Soft-COSY) gelöst werden^[3]. Diese Methoden sind jedoch ungeeignet, wenn der Experimentator mit überlappenden Multipletts konfrontiert ist. Komplizierte Fälle von Überlappung verlangen nach einem Weg, die Dimensionalität der Spektren zu erhöhen. Dreidimensionale Spektren, die mit nicht-selektiven Pulsen aufgenommen wurden, haben den Vorteil, daß Multipletts selten überlappen, doch ihre digitale Auflösung ist im allgemeinen schlecht. Darum ist es anzustreben, dreidimensionale Spektren mit *selektiven* Pulsen aufzunehmen^[4], doch dreidimensionale Experimente sind relativ mühsam und zeitaufwendig, und es ist schwierig, das Ergebnis in einer graphisch ansprechenden Weise darzustellen.

Glücklicherweise ist es möglich, einen ähnlichen Trenneffekt mit einer „Arme-Leute“-Art der dreidimensionalen Spektroskopie zu erzielen, die darauf hinausläuft, Signale in einer Ebene $S(\omega_2, \omega_3)$ eines hypothetischen Datenwürfels $S(\omega_1, \omega_2, \omega_3)$ aufzunehmen, in der eine der drei Frequenzen (in diesem Fall ω_1) konstant ist. Dies kann durch eine Variante des Relayed-Magnetisierungstransfers erreicht werden, bei der Kohärenz selektiv am Anfang der Evolutionsperiode einer Soft-COSY-Sequenz „injiziert“ wird. Man betrachte ein Soft-COSY-Experiment mit dem Multiplett korreliert werden, deren Signale nahe Ω_A auf der ω_1 - und nahe Ω_X auf der ω_2 -Achse liegen. Existieren mehrere Kerne, deren Resonanzfrequenzen $\Omega_A, \Omega_A', \dots$ und $\Omega_X, \Omega_X', \dots$ annähernd oder genau gleich sind, dann wird das Soft-COSY-Spektrum aus einer Überlagerung von Kreuzpeaks bestehen, die aus den Kohärenztransfers $A \rightarrow X, A' \rightarrow X', \dots$ resultieren. Angenommen, jeder der fast entarteten Kerne A, A', \dots hat einen Kopplungspartner M, M', \dots und angenommen, diese sind untereinander *nicht* entartet, dann kann man Experimente durchführen, bei denen der Soft-COSY-Sequenz ein selektiver Kohärenztransferschritt $M \rightarrow A, M' \rightarrow A', \dots$ vorausgeht. Auf diese Weise können die Soft-COSY-Multipletts der Prozesse $A \rightarrow X, A' \rightarrow X', \dots$ separiert werden^[5].

Wir haben vor kurzem gezeigt^[6, 7], wie ein doppeltselektiver homonuclearer Hartmann-Hahn(HOHAHA)-Transfer für eindimensionale NMR-Spektren verwendet werden kann. Abbildung 1a zeigt die entsprechende Pulssequenz. In-Phase-Magnetisierung I_x^M wird zuerst durch einen selbstrefokussierenden 270°-Gauß-Puls^[8] angeregt, der bei 2.5% abgebrochen wird und eine typische Dauer von 30 ms für eine Peakamplitude von 55 Hz hat. Aufwendigere Pulse wie Gauß-Kaskaden, optimiert durch „Quaternionen“^[9], oder E-BURP-Pulse^[10] können ebenfalls verwendet werden. Gemäß Abbildung 1a wird die doppeltselektive Einstrahlung der Dauer τ_{DSI} durch Modulation eines Rechteckpulses mit einer Funktion $\cos(\omega_a t)$ mit $\omega_a = 1/2(\Omega_M - \Omega_A)$ erreicht. Diese Modulation erzeugt zwei Seitenbanden mit den Frequenzen $\omega_{rf} \pm \omega_a$, die mit den chemischen Verschiebungen Ω_M und Ω_A der ausgewählten Kerne zusammenfallen, vorausgesetzt, die Trägerfrequenz ist auf $\omega_{rf} = 1/2(\Omega_M + \Omega_A)$ (rf = Radiofrequenz) gesetzt worden. Die optimale Dauer der doppeltselektiven Einstrahlung ist durch den Kehrwert