

Boc-D-AlaΨ[CS-NH]Phe-Val-OAlI **6a**

1. Morpholin, [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]
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, iPrOH
2. HCl, Et<sub>2</sub>O

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/H<sub>2</sub>O (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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/1 chromatographiert. Ausbeute 472 mg (70%) **6a** [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -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-Pro<sup>1</sup>-L-Pro<sup>2</sup>-D-Pro<sup>3</sup>). 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<sup>[1]</sup>. 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<sup>[2]</sup>. 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<sup>[3]</sup>. 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<sup>[4]</sup>, 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  $\omega_1$ ) 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  $\Omega_A$  auf der  $\omega_1$ - und nahe  $\Omega_X$  auf der  $\omega_2$ -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<sup>[5]</sup>.

Wir haben vor kurzem gezeigt<sup>[6, 7]</sup>, 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<sup>[8]</sup> 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“<sup>[9]</sup>, oder E-BURP-Pulse<sup>[10]</sup> können ebenfalls verwendet werden. Gemäß Abbildung 1a wird die doppeltselektive Einstrahlung der Dauer  $\tau_{DSI}$  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  $\Omega_M$  und  $\Omega_A$  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

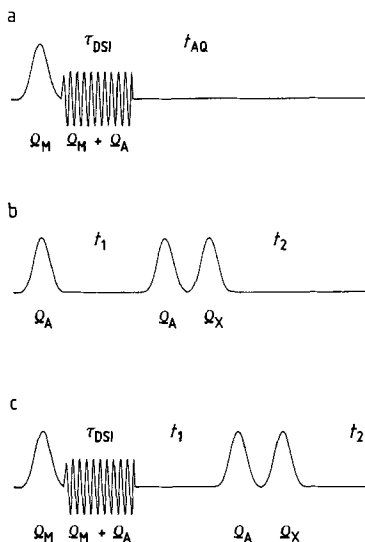


Abb. 1. a) Pulsfolge für den selektiven In-Phase-Kohärenztransfer in der eindimensionalen Spektroskopie. Der 270°-Gauß-Puls zu Anfang, mit einer auf die chemische Verschiebung  $\omega_M$  eingestellten Trägerfrequenz, regt die In-Phase-Magnetisierung des Spins M an, die während der folgenden doppeltelektiven Einstrahlung der Dauer  $\tau_{DSI} \approx 1/J_{AM}$  mit zwei rf-Seitenbändern bei  $\omega_M$  und  $\omega_A$  auf den Spin A übertragen wird. Die Phase des Spin-Lock-Feldes ist orthogonal zur Phase des ursprünglichen Anregungspulses. b) Normales Soft-COSY-Experiment unter Verwendung von drei selbstrefokussierenden 270°-Gauß-Pulsen, wobei der erste die A-Magnetisierung anregt und die beiden anderen zur Übertragung von Magnetisierung von Spin A auf Spin X dienen. c) SPLIT-COSY-Sequenz, bestehend aus einer Soft-COSY-Sequenz, der zu Beginn der Evolutionsperiode eine doppeltelektive HOHAHA-Sequenz vorausgegangen ist, um In-Phase-Kohärenz von Spin M in Spin A zu injizieren. Zur Unterdrückung unerwünschter Signale wechselten die Phasen des ersten Pulses und des Empfängers in allen drei Pulssequenzen zwischen 0 und 180°.

der aktiven Kopplungskonstante  $J_{AM}$  gegeben. Die Amplitude der doppeltelektiven Einstrahlung muß empirisch optimiert werden, um den besten In-Phase-Transfer zu ergeben, wie es in Abbildung 2 für einen Transfer im Kopplungsnetzwerk des Bausteins L-Prolin<sup>2</sup> in *cyclo*(L-Pro<sup>1</sup>-L-Pro<sup>2</sup>-D-Pro<sup>3</sup>) **1**<sup>[11]</sup> gezeigt ist. Typischerweise ist die optimale rf-Ampli-

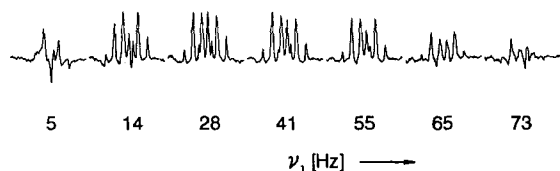
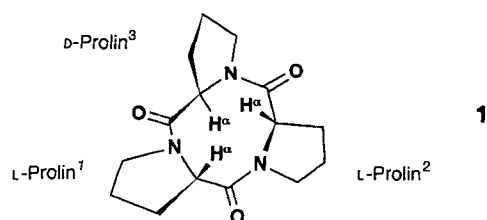


Abb. 2. Optimierung der rf-Amplitude  $\nu_1$  [Hz] für einen HOHAHA-Transfer zwischen dem  $\beta^{cis}$ -Proton ( $\delta = 2.10$ ) und dem  $\beta^{trans}$ -Proton ( $\delta = 1.62$ ) von L-Prolin<sup>2</sup> in **1** in  $C_6D_6/CDCl_3$  (8/1) bei 303 K. Da  $J(\beta^{cis}, \beta^{trans}) = 12.8$  Hz ist, gilt  $\tau_{DSI} = 78$  ms. Die Experimente wurden an einem Bruker-MSL-300-Spektrometer durchgeführt, das mit einer Oxford-Research-Systems-Einheit zur selektiven Anregung ausgerüstet ist.

tude  $\nu_1$  für jede Seitenbande 30 Hz. Ist die Amplitude sehr viel schwächer, ist es unmöglich, alle Magnetisierungskomponenten innerhalb eines Multipletts simultan zu locken; ist



die rf-Amplitude zu groß, werden passive Spins, deren chemische Verschiebungen zufällig in der Nähe der rf-Seitenbänder liegen, ebenfalls gestört.

Abbildung 1 b zeigt die Pulssequenz für die normale selektive Korrelationsspektroskopie (Soft-COSY). Die In-Phase-Magnetisierung  $I_X^A$  entwickelt sich während  $t_1$  teilweise in den Anti-Phase-Term  $2I_X^A I_Z^{X(1,2)}$ . Der zweite und dritte Puls wandeln diesen Term zuerst in  $2I_X^A I_X^X$  und dann in  $2I_X^A I_X^X$  um; letzterer entwickelt sich zur beobachteten Magnetisierung  $I_X^X$ . Die Methode kann einfach durch das Einfügen einer Mischzeit  $\tau_m$  zwischen die letzten beiden Pulse für Soft-NOESY angepaßt werden<sup>[8, 13]</sup>. Abbildung 1 c zeigt die Sequenz, die man durch Kombination der Sequenzen in Abbildung 1 a und 1 b erhält: Der erste Puls des Soft-COSY-Experiments wirkt auf den Kern M statt auf den Kern A, und es folgt unverzüglich die doppeltelektive Einstrahlung während  $\tau_{DSI}$  für den HOHAHA-Transfer von M auf A. Die einzige Information, die man vor der Durchführung des Experiments braucht, ist die chemische Verschiebung  $\omega_M$  eines „passiven“ M-Spins, der mit einem der A-Spins, die wir unterscheiden wollen, gekoppelt sein muß. Es ist außerdem wünschenswert (jedoch nicht notwendig), den ungefähren Wert der Kopplungskonstanten  $J_{AM}$  zu kennen, um die optimale Dauer  $\tau_{DSI} = 1/J_{AM}$  der doppeltelektiven Einstrahlung abschätzen zu können.

Bevor man schwierige Fälle mit überlappenden Multipletts in Angriff nimmt, scheint es ratsam, die Effektivität der HOHAHA-Injektion an einem harmlosen Fall im Netzwerk von D-Prolin<sup>3</sup> in **1**<sup>[11]</sup> zu testen. Die Übereinstimmung der Muster und der Formen der reinen Absorptionspeaks der Multipletts (Abb. 3) beweist schlüssig, daß die Anregung durch HOHAHA-Transfer, wenn sie richtig durchgeführt wird, vollständig mit der Anregung durch einen selektiven Puls gleichzusetzen ist. Abbildung 3 zeigt außerdem Graphen der Kopplungsnetzwerke, in denen die Knoten Spins und die Kanten deren Kopplung darstellen<sup>[14]</sup>. Ein Soft-COSY-Experiment wird durch einen fett gezeichneten Pfeil von dem Spin, der während  $t_1$  aktiv ist, zu dem, der die

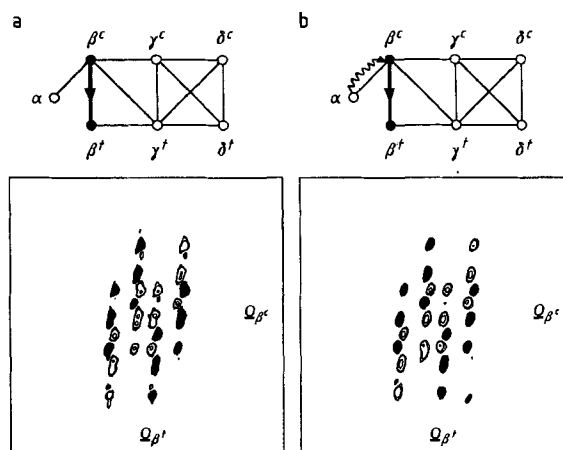
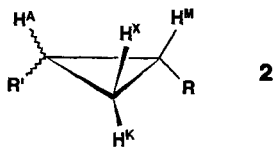


Abb. 3. a) Soft-COSY-Experiment zur Korrelation des  $\beta^{cis}$ -Protons ( $\delta = 1.23$  in der vertikalen  $\omega_1$ -Domäne) mit dem  $\beta^{trans}$ -Proton ( $\delta = 2.79$  in der horizontalen  $\omega_2$ -Domäne) von D-Prolin<sup>3</sup> in **1**; die Magnetisierung des  $\beta^{cis}$ -Protons wurde mit einem einfachen 270°-Gauß-Puls zu Beginn der Evolutionsperiode angeregt. b) Das gleiche Multiplett, jetzt jedoch durch Injektion der Magnetisierung des  $\alpha$ -Protons ( $\delta = 4.49$ ) in das  $\beta^{cis}$ -Proton zu Beginn der Evolutionsperiode erhalten, wie auf dem Graph, der das Kopplungsnetzwerk darstellt, gezeigt. Da in D-Prolin<sup>3</sup>  $J(\alpha, \beta^{cis}) = 6.5$  Hz ist, gilt  $\tau_{DSI} = 154$  ms. Die spektralen Breiten betragen für  $\omega_1$  und  $\omega_2$  75 Hz. Die Matrizen enthielten  $128 \times 1$  K Datenpunkte vor und  $256 \times 1$  K Datenpunkte nach dem Auffüllen mit Nullen. Eine Lorentz-Gauß-Transformation (LB = -0.3, GB = 0.05) wurde vor der Fourier-Transformation angewendet. Mit zwei Scans für jedes  $t_1$ -Inkrement und einer Wartezeit von 10 s zur Relaxation der Spins dauerte die Aufnahme des Spektrums a. ca. 45 min; 16 Scans wurden für das Spektrum b verwendet. c = cis, t = trans.

Kohärenz während  $t_2$  trägt, symbolisiert, ein HOHAHA-Transfer dagegen durch einen gewellt gezeichneten Pfeil.

Nun betrachten wir einen Fall, bei dem die Multipletts hoffnungslos überlagert scheinen. In früheren Arbeiten wurde eine 1:3-Mischung aus *cis*- und *trans*-2-Phenylcyclopropancarbonsäureethylester **2** ( $R = CO_2CH_2CH_3$ ,  $R' = C_6H_5$ ) verwendet, um die Grenzen von Verfahren zur Mustererkennung<sup>[14]</sup> und zur Trennung von Multipletts<sup>[15]</sup> zu testen.



Die Protonen  $A^{trans}$  und  $A^{cis}$  auf der einen sowie  $X^{trans}$  und  $X^{cis}$  auf der anderen Seite haben paarweise fast die gleichen chemischen Verschiebungen. Diese Situation ist typisch für eine Mischung von Isomeren. In einem konventionellen Soft-COSY-Experiment erhält man zwei stark überlappende Multipletts, die aus den Transfers  $X^{trans} \rightarrow A^{trans}$  und  $X^{cis} \rightarrow A^{cis}$  resultieren (Abb. 4a). Glücklicherweise ermöglicht die Existenz der nicht entarteten Kopplungspartner  $M^{trans}$  und  $M^{cis}$ , selektiv Magnetisierung entweder auf  $X^{trans}$  oder auf  $X^{cis}$  zu übertragen. Eine Soft-COSY-Sequenz im Anschluß an einen selektiven Transfer kann reine Kreuzpeaks entwe-

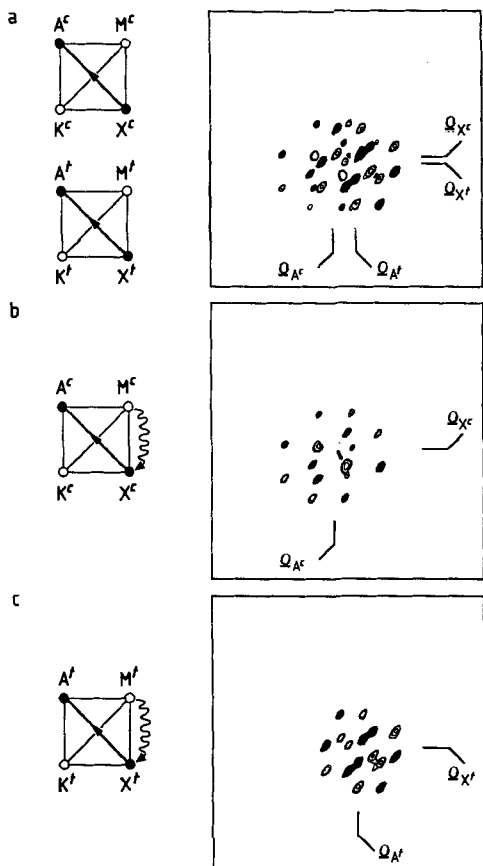


Abb. 4. a) Normales Soft-COSY-Spektrum von **2** in  $CDCl_3$ , das die überlappenden Kreuzpeaks  $X^{cis} \rightarrow A^{cis}$  und  $X^{trans} \rightarrow A^{trans}$  zeigt. Die Symbole  $A^c$  und  $A^t$  stehen für die  $H^A$ -Protonen des *cis*- bzw. *trans*-Isomers von **2**. b) Durch ein SPLIT-COSY-Experiment rein erhaltenes  $X^{cis} \rightarrow A^{cis}$ -Multiplett (Schwerpunkte bei  $\delta = 1.16$  und  $2.42$ ). Es wurde Magnetisierung von  $M^{cis}$  ( $\delta = 1.95$ ) in  $X^{cis}$  mit  $\tau_{DS1} = 130$  ms injiziert. c) Reines  $X^{trans} \rightarrow A^{trans}$ -Multiplett (Schwerpunkte bei  $\delta = 1.18$  und  $2.40$ ), erhalten durch Injektion der Magnetisierung von  $M^{trans}$  ( $\delta = 1.79$ ) in  $X^{trans}$  mit  $\tau_{DS1} = 108$  ms. Die experimentellen Bedingungen waren die gleichen wie für die Spektren in Abbildung 3.

der von  $X^{trans} \rightarrow A^{trans}$  oder von  $X^{cis} \rightarrow A^{cis}$  liefern, was in den Abbildungen 4c bzw. 4b gezeigt ist. Wir nannten dieses neue Experiment „Separation of Patterns by Lifting the Imbroglia of Transfer in Correlation Spectroscopy“ (SPLIT-COSY).

Abbildung 5 stellt einen interessanten Fall vor, bei dem unsere Technik zur Trennung zweier überlappender Kreuzpeaks versagte, da ein unvorhergesehener Fall von Entartung vorlag. In einem normalen Soft-COSY-Spektrum von **1** liegen in dem in Abbildung 5 dargestellten Bereich zwei stark überlappende Multipletts vor, die aus den Transfers  $\gamma^{trans} \rightarrow \beta^{trans}$  und  $\beta^{cis} \rightarrow \beta^{trans}$  in L-Prolin<sup>1</sup> resultieren. Wir hofften,

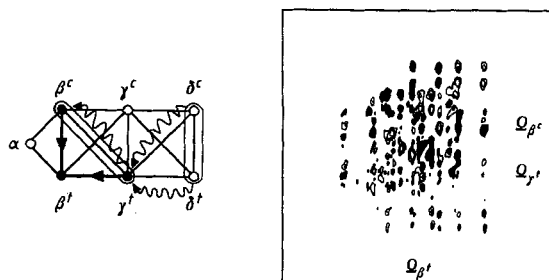


Abb. 5. Das SPLIT-COSY-Spektrum von **1** mit Schwerpunkt bei  $\delta = 1.59$  für  $\omega_1$  und  $2.27$  für  $\omega_2$  zeigt eine Überlagerung der beiden Kreuzpeaks  $\beta^{cis} \rightarrow \beta^{trans}$  und  $\gamma^{trans} \rightarrow \beta^{trans}$  in L-Prolin<sup>1</sup>. In diesem Fall führte die doppeltselbste HOHAHA-Sequenz zum Magnetisierungstransfer von  $\delta^{cis}$  und  $\delta^{trans}$  (für beide  $\delta \approx 3.55$ ) auf  $\gamma^{trans}$  und  $\beta^{cis}$ ; letztere sind gekoppelt und annähernd entartet mit  $\delta \approx 1.59$ . Die experimentellen Bedingungen waren wie bei Abbildung 3 angegeben.

diese durch einen selektiven HOHAHA-Transfer auf  $\gamma^{trans}$  von zwei anderen stark gekoppelten Protonen der gleichen Aminosäure, nämlich  $\delta^{cis}$  und  $\delta^{trans}$ , trennen zu können. Zu unserer Enttäuschung war das auf diese Weise erhaltene SPLIT-COSY-Spektrum, das in Abbildung 5 gezeigt ist, nahezu identisch mit dem entsprechenden Soft-COSY-Spektrum. Dieses Experiment zeigt, daß die Magnetisierung, die  $\gamma^{trans}$  erhalten hat, teilweise auf  $\beta^{cis}$  übertragen wurde, obwohl die Kopplungskonstanten zwischen  $\beta^{cis}$  und sowohl  $\delta^{cis}$  als auch  $\delta^{trans}$  verschwindend gering sind. Generell ist es nicht möglich, wenn zwei gekoppelte Spins fast die gleiche chemische Verschiebung haben, selektiv auf einen von ihnen Magnetisierung zu übertragen. In der Tat werden zwei solche Spins immer zur gleichen Zeit durch eine der rf-Seitenbänder angeregt, so daß jede Magnetisierung, die auf einen von ihnen übertragen wird, automatisch auch auf den anderen übertragen wird; dieser Transfer findet auch in TOCSY-Experimenten statt<sup>[16]</sup>.

Obwohl der Transfer in zwei Schritten von  $\delta^{cis} + \delta^{trans}$  auf  $\beta^{cis}$  ein Hindernis für die Trennung der beiden überlappenden Multipletts in Abbildung 5 darstellt, kann das gleiche Phänomen konstruktiv zur Trennung der Multipletts in Abbildung 6a eingesetzt werden. Diese beiden Multipletts stammen von zwei unterschiedlichen Prolinresten in **1**. Das L-Prolin<sup>2</sup>-Multiplett kann einfach durch einen Transfer von  $\beta^{cis}$  auf  $\beta^{trans}$  abgetrennt werden (Abb. 6b). Um nur das  $\beta^{cis}$ -Proton von L-Prolin<sup>1</sup> anzuregen, wurde Magnetisierung von dem stark gekoppelten Paar  $\delta^{cis} + \delta^{trans}$  auf das stark gekoppelte Paar  $\beta^{cis} + \gamma^{trans}$  übertragen. Das sich daraus ergebende Multiplett ist in Abbildung 6c dargestellt und entspricht genau dem in Abbildung 6a rechts gezeigten.

Unsere neue SPLIT-COSY-Technik ermöglicht die Trennung überlappender Multipletts in signalreichen Teilen eines COSY-Spektrums, um so verborgene Informationen nutzbar zu machen. Die Struktur der erhaltenen Multipletts ist die gleiche wie bei Soft-COSY-Experimenten, während die

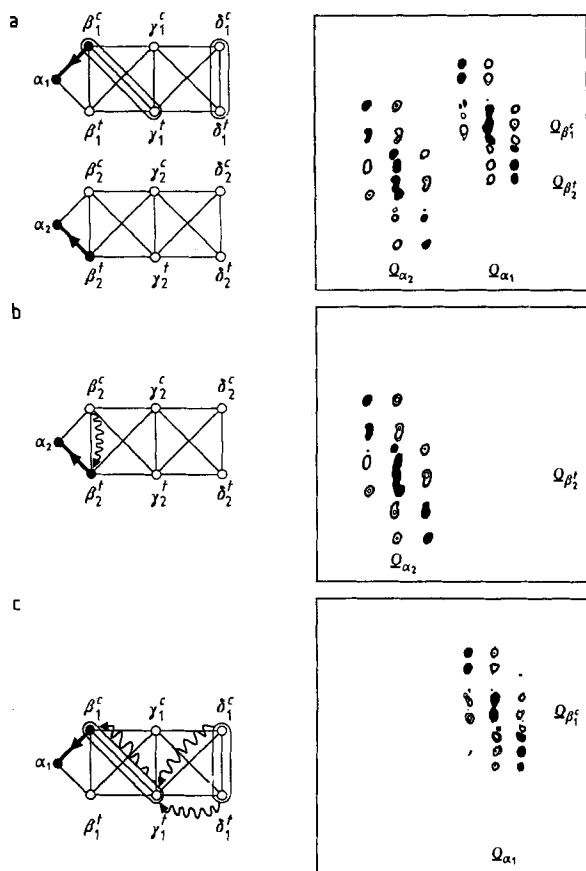


Abb. 6. a) Multipletts von **1** mit normaler Soft-COSY-Sequenz erhalten, Schwerpunkte bei  $\delta = 1.60$  für  $\omega_1$  und  $4.28$  für  $\omega_2$ . Der linke Kreuzpeak korreliert das  $\beta^{\text{trans}}$ -Proton ( $\delta = 1.62$ ) und das  $\alpha$ -Proton ( $\delta = 4.32$ ) von L-Prolin<sup>2</sup>, der rechte das  $\beta^{\text{cis}}$ -Proton ( $\delta = 1.58$ ) und das  $\alpha$ -Proton ( $\delta = 4.23$ ) von L-Prolin<sup>1</sup>. b) SPLIT-COSY-Multiplett von L-Prolin<sup>2</sup> allein, erhalten durch Injektion der Magnetisierung des  $\beta^{\text{cis}}$ -Protons ( $\delta = 2.10$ ) in das  $\beta^{\text{trans}}$ -Proton über die Kopplung  $J(\beta^{\text{cis}}, \beta^{\text{trans}}) = -12.8$  Hz mit  $\tau_{\text{DSI}} = 78$  ms. c) SPLIT-COSY-Multiplett von L-Prolin<sup>1</sup> allein, erhalten durch Injektion der Magnetisierung der beiden fast entarteten Protonen  $\delta^{\text{cis}}$  ( $\delta = 3.52$ ) und  $\delta^{\text{trans}}$  ( $\delta = 3.57$ ) mit  $J(\delta^{\text{cis}}, \delta^{\text{trans}}) = -11.7$  Hz in die fast entarteten und stark gekoppelten Protonen  $\gamma^{\text{trans}}$  und  $\beta^{\text{cis}}$  ( $\delta = 1.61$  bzw.  $1.58$ ,  $J(\gamma^{\text{trans}}, \beta^{\text{cis}}) = 3.4$  Hz) über die Kopplungen  $J(\delta^{\text{cis}}, \gamma^{\text{trans}}) = 3.1$  und  $J(\delta^{\text{trans}}, \gamma^{\text{trans}}) = 6.7$  Hz. Die unverfälschteste In-Phase-Magnetisierung wurde für  $\tau_{\text{DSI}} = 220$  ms erhalten. In diesem Fall folgte der doppelten Einstrahlung ein harter Reinigungspuls zur Entfernung von Anti-Phase-Termen [6]. Die experimentellen Bedingungen waren wie bei Abbildung 3 angegeben.

Multipletts, die aus selektiv invertierten Soft-COSY(SIS-COSY)-Experimenten resultieren, anders aussehen<sup>[15]</sup>. Generell sollten dank der SPLIT-COSY-Technik Proben, die Isomerenmischungen enthalten, welche häufig zu überlappenden Kreuzpeaks führen, untersuchbar werden, vorausgesetzt jedes Isomer hat zumindest eine Position mit einer von allen anderen verschiedenen chemischen Verschiebung. Wenn nötig, können mehrere aufeinanderfolgende HOHA-HA-Transferschritte eingesetzt werden.

Eingegangen am 7. April 1992 [Z 5285]

CAS-Registry-Nummern:

**1**, 70493-40-2; *cis*-**2**, 946-39-4; *trans*-**2**, 946-38-3.

- [1] R. R. Ernst, G. Bodenhausen, A. Wokaun, *Principles of Nuclear Magnetic Resonance in One and Two Dimensions*, Clarendon Press, Oxford, 1987.
- [2] J.-M. Le Parco, L. McIntyre, R. Freeman, *J. Magn. Reson.* **1992**, 97, 553; P. Huber, G. Bodenhausen, *ibid.*, im Druck.
- [3] R. Brüschweiler, J. C. Madsen, C. Griesinger, O. W. Sørensen, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* **1987**, 73, 380; J. Cavanagh, J. P. Waltho, J. Keeler, *ibid.* **1987**, 74, 386.
- [4] J. Friedrich, S. Davies, R. Freeman, *Mol. Phys.* **1988**, 64, 691; C. Griesinger, O. W. Sørensen, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* **1989**, 84, 14.
- [5] N. Müller, L. Di Bari, G. Bodenhausen, *J. Magn. Reson.* **1991**, 94, 73.

- [6] R. Konrat, I. Burghardt, G. Bodenhausen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9135.
- [7] B. Boulart, R. Konrat, I. Burghardt, G. Bodenhausen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5412.
- [8] L. Emsley, G. Bodenhausen, *J. Magn. Reson.* **1989**, 82, 211.
- [9] L. Emsley, G. Bodenhausen, *J. Magn. Reson.* **1992**, 97, 135.
- [10] H. Geen, S. Wimperis, R. Freeman, *J. Magn. Reson.* **1989**, 85, 620; H. Geen, R. Freeman, *ibid.* **1991**, 93, 93.
- [11] H. Kessler, W. Bermel, A. Friedrich, G. Krack, W. E. Hull, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6297.
- [12] O. W. Sørensen, G. W. Eich, M. H. Levitt, G. Bodenhausen, R. R. Ernst, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1983**, 16, 163; U. Eggenberger, G. Bodenhausen, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 392; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 374.
- [13] H. Oschkinat, G. M. Clore, A. M. Gronenborn, *J. Magn. Reson.* **1988**, 78, 371; H. Oschkinat, W. Bermel, *ibid.* **1989**, 81, 220.
- [14] M. Nović, G. Bodenhausen, *Anal. Chem.* **1988**, 60, 582; P. Pfändler, G. Bodenhausen, *J. Magn. Reson.* **1988**, 79, 99.
- [15] L. Emsley, P. Huber, G. Bodenhausen, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 576; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 517; L. Emsley, G. Bodenhausen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3309.
- [16] L. Braunschweiler, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* **1983**, 53, 521.

### (Organoarsonato)polyoxovanadium-Cluster: Eigenschaften und Strukturen des V<sup>V</sup>-Clusters [V<sub>10</sub>O<sub>24</sub>(O<sub>3</sub>AsC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>]<sup>4-</sup> und des V<sup>IV</sup>/V<sup>V</sup>-Clusters [H<sub>2</sub>{V<sub>6</sub>O<sub>10</sub>(O<sub>3</sub>AsC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>6</sub>}]<sup>2-\*</sup>

Von M. Ishaque Khan, Yuanda Chang, Qin Chen,  
Hakon Hope, Sean Parkin, D. P. Goshorn und Jon Zubieta\*

Die Beschäftigung mit Polyoxovanadium-Clustern, die Elemente der 5. Hauptgruppe enthalten, hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Arsen-Vanadium-Cluster weisen vielfältige, topologisch interessante Strukturtypen<sup>[1,2]</sup> und eine Reihe stabiler Clusteroxidationsstufen sowie ungewöhnliche magnetische Eigenschaften auf<sup>[3-6]</sup>. Darüber hinaus zeigen diese Heteropolyvanadate eine ausgeprägte Tendenz zur Bildung von Käfigstrukturen, die Neutralmoleküle oder Anionen einschließen können. Diese Eigenschaft teilen sie mit einigen Isopolyanionen wie [V<sub>18</sub>O<sub>42</sub>(H<sub>2</sub>O)]<sup>12-</sup><sup>[7]</sup> [V<sub>14</sub>O<sub>42</sub>(SO<sub>4</sub>)]<sup>8-</sup><sup>[5]</sup>, [H<sub>4</sub>V<sub>18</sub>O<sub>42</sub>(X)]<sup>9-</sup> (X = Cl, Br, I)<sup>[8-10]</sup> und [V<sub>12</sub>O<sub>36</sub>(CH<sub>3</sub>CN)]<sup>4-</sup><sup>[11]</sup> sowie mit den erst kürzlich beschriebenen Heteropolyanionen [V<sub>12</sub>As<sub>8</sub>O<sub>40</sub>(HCO<sub>2</sub>)]<sup>n-</sup>,  $n = 3, 5$ <sup>[3]</sup>, [V<sub>15</sub>As<sub>6</sub>O<sub>42</sub>(H<sub>2</sub>O)]<sup>6-</sup><sup>[14]</sup>, [V<sub>14</sub>As<sub>8</sub>O<sub>42</sub>(SO<sub>4</sub>)]<sup>6-</sup><sup>[15]</sup> und [V<sub>14</sub>As<sub>8</sub>O<sub>42</sub>(0.5H<sub>2</sub>O)]<sup>4-</sup><sup>[6]</sup>. Die verwandte Familie der (Organophosphonato)polyoxovanadium-Cluster bildet eine Klasse von Schichtverbindungen mit zum Teil nützlichen sorptiven und katalytischen Eigenschaften<sup>[12-14]</sup>, und die molekularen Polyanionen [H<sub>12</sub>V<sub>12</sub>O<sub>24</sub>(O<sub>3</sub>PC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>8</sub>]<sup>14-</sup><sup>[4-5]</sup> sowie [H<sub>6</sub>V<sub>16</sub>O<sub>32</sub>(O<sub>3</sub>PCH<sub>3</sub>)<sub>8</sub>]<sup>8-</sup><sup>[16]</sup> sind beispielhaft für Käfig- bzw. „Reifen“-strukturen.

Während sich also das Gebiet der Arsen- und (Organophosphonato)polyoxovanadium-Cluster schnell entwickelte, blieb die Chemie der Oxovanadium-Cluster, die Organoarsonate RAsO<sub>3</sub><sup>2-</sup> enthalten, mit Ausnahme von [V<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>AsO<sub>3</sub>H)]·H<sub>2</sub>O<sup>[17]</sup>, einer Verbindung mit Schichtstruktur, im wesentlichen unerforscht. Wir berichten nun

\* Prof. J. Zubieta, Dr. M. I. Khan, Y. Chang, Dr. Q. Chen  
Department of Chemistry, Syracuse University  
Syracuse, NY 13244 (USA)  
S. Parkin, Prof. H. Hope  
Department of Chemistry, University of California  
Davis, CA 95616 (USA)  
Dr. D. P. Goshorn  
Exxon Research and Development Co.  
Annandale, NJ 08801 (USA)

\*\* Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation durch ein Stipendium für J. Z. (CHE 9119910) gefördert.