

# Synthetische und NMR-spektroskopische Untersuchungen der Benzylaminaddition an N-Maleyl-aminosäurederivate

Carola Griehl\*, Dieter Ströhl, Hans Jeschkeit und Erich Kleinpeter

Fachbereich Chemie, Institut für Organische Chemie und Institut für Analytische Chemie,  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, D-O-4010 Halle/Saale, Bundesrepublik Deutschland

## Synthetic and NMR-Spectroscopic Investigations of Benzylamine Addition to N-Maleylamino Acid Derivatives

**Summary.** During the addition of amines to maleylamino acids in general  $\beta$ -amino derivatives are formed. In order to change the reactivity within the vinylogous maleyl system we introduced the  $\beta$ -benzylester group into the starting compound N-(*cis*- $\beta$ -carboxyacryloyl)-phenylalanine methylester **1**. The obtained benzylester **2** is adding benzylamine in  $\alpha$ -position yielding N-benzyl- $\alpha$ -aspartyl( $\beta$ -benzyl)-phenylalanine methylester **4**. The addition reaction was investigated by  $^1\text{H-NMR}$ -spectroscopy. The structures of the compounds have been confirmed by elemental analysis, IR,  $^1\text{H-NMR}$  and  $^{13}\text{C-NMR}$  spectroscopy.

**Keywords.**  $\alpha$ -Aspartyl peptides; N-Maleylamino acid derivatives; Nucleophilic addition.

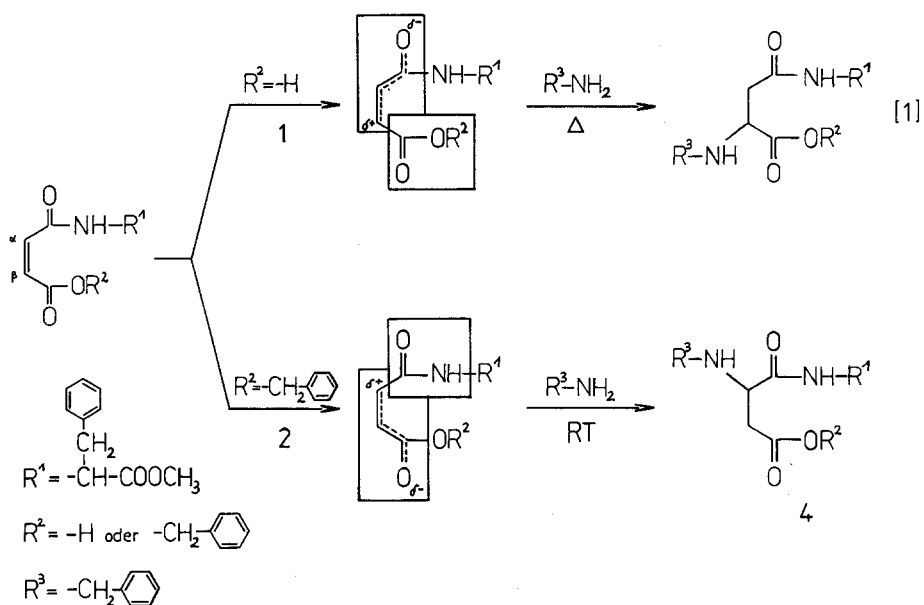
## Einleitung

Die Umsetzung von Aminosäureestern mit Maleinsäureanhydrid führt zu offenkettigen N-Maleyl-aminosäureestern [N-(*cis*- $\beta$ -Carboxyacryloyl)-aminosäureestern] **1**, die potentielle Vorstufen von  $\beta$ -Aspartylpeptiden sind. Nach Liwschitz entstehen bei der Addition von Benzylamin an N-Maleyl-*DL*-aminosäuren in 30–70%iger Ausbeute N-Benzyl- $\beta$ -*DL*-aspartyl-aminosäuren [**1**].

In der vorliegenden Arbeit interessierten wir uns nunmehr für die Synthese der isomeren N-Benzyl- $\alpha$ -aspartyl-aminosäuren, über die nach Entbenzylierung freie  $\alpha$ -Aspartylpeptide zugänglich sind.

## Ergebnisse und Diskussion

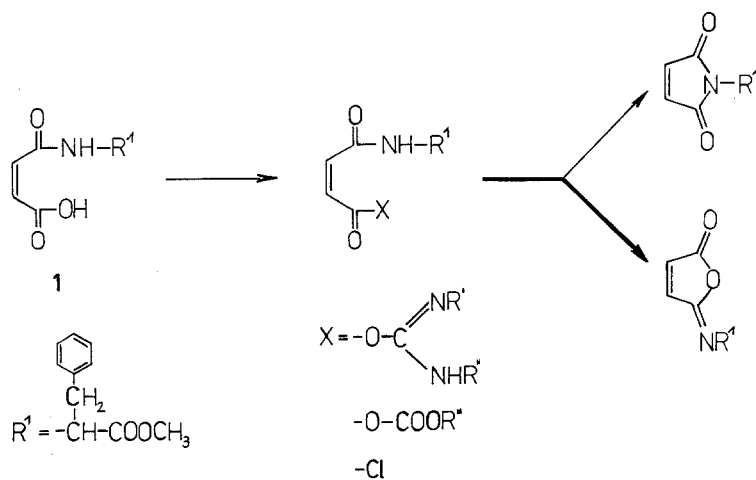
Die regioselektive Benzylaminaddition in  $\alpha$ -Position des N-Maleylaminosäuresystems gelingt, wenn die Carbonylaktivität der bei der Ringöffnung des Maleinsäureanhydrids gebildeten  $\beta$ -COOH-Funktion durch Veresterung erhöht wird und deutlich über der Carbonylaktivität der  $\alpha$ -Amidgruppe liegt. Durch Ladungsver-



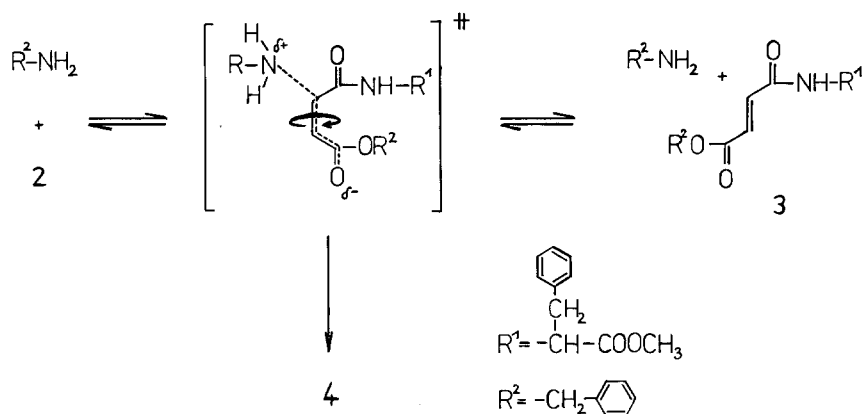
Schema 1

schiebung im vinylogenen Maleylsystem kommt es zur Positivierung des  $\alpha$ -C-Atoms (Schema 1). Als Modellverbindung für die Benzylaminaddition haben wir den potentiellen Aspartam-Vorläufer N-(*cis*- $\beta$ -Benzylloxycarbonylacryloyl)-phenylalaninmethylester [*Mal*-(*OBzl*)-*Phe*-*OMe*] **2** eingesetzt, der aus N-(*cis*- $\beta$ -Carboxyacryloyl)-phenylalaninmethylester **1** gewonnen wurde.

Die Einführung der  $\beta$ -Benzylestergruppe bereitete große Schwierigkeiten, da die Umsetzung von **1** mit Benzylalkohol sowohl nach der Carbodiimid-, Mischanhydrid- und *EEDQ*-Methode als auch nach dem Säurechloridverfahren nicht zum Ester sondern vorzugsweise in intramolekularer Cyclisierungsreaktion zu Isoimid-/Imidderivaten führt (Schema 2). Als günstigster Weg zu **2** erwies sich schließlich die Reaktion der  $\beta$ -Carboxylate mit Benzylhalogeniden. Besonders geeignet ist die



Schema 2



Schema 3

Umsetzung der Cäsium- und Triethylammoniumsalze mit Benzylchlorid bzw. -bromid, bei der **2** in Ausbeuten um 60% entsteht. Mit **2** steht ein Synthon für den generellen Aufbau von  $\alpha$ -Aspartylpeptiden zur Verfügung.

Im Gegensatz zur Benzylaminaddition an **1**, die nach [1] mehrere Stunden Erhitzen auf 100°C (sied. Dioxan) erfordert, gelingt die gleiche Reaktion mit **2** in Acetonitril schon bei Raumtemperatur, d.h. die  $\beta$ -Benzylestergruppe reguliert gleichzeitig Regioselektivität und Geschwindigkeit der Addition. Eine Esteraminolyse findet unter diesen Bedingungen nicht statt.

<sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Untersuchungen zum Reaktionsverlauf ( $c = 0.2 \text{ mol/l}$ ,  $CDCl_3$ , 25°C) ergaben, daß der Addition eine schnelle Isomerisierung zum N-(*trans*- $\beta$ -Benzyloxycarbonyl-acryloyl)-*DL*-phenylalaninmethyl-ester [*Fum*(OBzl)-*DL*-*Phe*-OMe] **3** vorgelagert ist (Schema 3). Die Benzylaminaddition zum Peptidderivat **4** setzt erst merklich bei höheren Konzentrationen von **3** ein und zeigt solange eine zunehmende Tendenz, bis **3** das Maximum erreicht hat (85%). Der Einsatz von 2 Äquivalenten Benzylamin führt zu einer wesentlichen Beschleunigung der Reaktion, bei der die maximale Konzentration des Fumaryl-derivates **3** nur 55% beträgt ( $c = 0.2 \text{ mol/l}$ ,  $CDCl_3$ , 25°C).

Die <sup>1</sup>H-NMR-Untersuchungen zur Lösungsmittelabhängigkeit ergaben, daß die Reaktionsgeschwindigkeit mit zunehmender Solvenspolarität stark ansteigt ( $DMSO-d_6 \gtrsim CD_3CN \gg CDCl_3$ ), was auf einen dipolaren aktivierten Komplex im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion hinweist (Schema 3). So erhält man in  $CD_3CN$  als Solvens ( $c = 0.2 \text{ mol/l}$ , 25°C) und Addition von 2 Äquivalenten Benzylamin 85%igen Produktumsatz nach 75 Stunden. In  $DMSO-d_6$  verläuft die Reaktion wenig schneller, in  $CDCl_3$  hingegen um das 2.2fache langsamer.

**Tabelle 1.** Halbwertszeiten der *cis-trans*-Isomerisierung in  $CDCl_3$  bei 25°C

Amin	$pK_b$	$t_{1/2}$ (min)
Piperidin	2.79	1.7
Benzylamin	4.64	56.0
Triethylamin	3.24	0.0

Analoge Ergebnisse werden erzielt, wenn man bei der Benzylaminaddition von der isolierten Fumarylverbindung **3** ausgeht. Die Synthese von **3** gelingt durch *cis-trans*-Isomerisierung der entsprechenden Maleylverbindung mit Piperidin in Ether. Die Isomerisierung wird durch primäre und sekundäre Amine katalysiert und verläuft mit Piperidin als starker Base ( $pK_b = 2.79$ ) in  $\text{CDCl}_3$  ( $c = 0.2 \text{ mol/l}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ) 32mal schneller als mit Benzylamin ( $pK_b = 4.64$ ). Mit Triethylamin hingegen konnte auch nach mehreren Stunden keine Isomerisierung beobachtet werden, was mit Untersuchungen von Nozaki [2] im Einklang steht (Tabelle 1).

Der sowohl aus **2c** als auch aus der entsprechenden Fumarylverbindung **3** isolierte N-Benzyl- $\alpha$ -DL-aspartyl-( $\beta$ -benzyl)-DL-phenylalaninmethylester wurde eingehend NMR-spektroskopisch untersucht. Die Additionsreaktion mit den Enantiomeren **2a** und **2b** führte zu den entsprechenden Diastereomergemischen (Ergebnisse siehe Experimenteller Teil). Die Trennung der im Verhältnis 6 : 4 gebildeten Diastereomeren (LL/DL bzw. DD/LD) erfolgte durch HPLC an einer LiChrospher 100 RP 18-Säule unter Verwendung der mobilen Phase 55% Methanol, 45% Wasser (mit Triethylamin auf pH 9 eingestellt).

Eine direkte Addition von Ammoniak an die Maleyl-Doppelbindung ist uns auch unter drastischen Bedingungen (6 at,  $40^\circ\text{C}$ ) nicht gelungen. Die Reaktion führt bei den Verbindungen **1** und **2** zur Esterammonolyse.

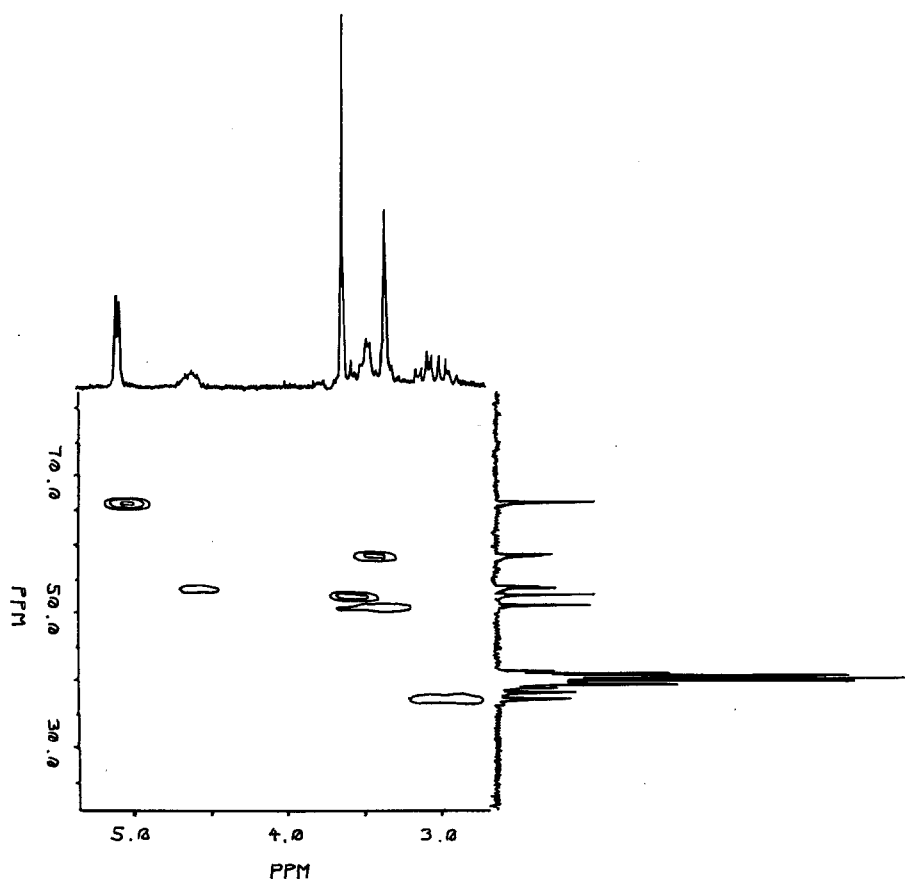


Abb. 1. Ausschnitt aus dem Aliphatenbereich des C,H-COSY-Spektrums von **4c** in  $\text{DMSO-d}_6$  (50.3 MHz). Die Projektionen sind Ausschnitte aus den eindimensionalen  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektrern

Zur Strukturaufklärung der Syntheseprodukte wurden ein- und zweidimensionale NMR-Messungen durchgeführt.

Eine Zuordnung der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale erforderte die Kombination verschiedener NMR-Meßmethoden. Unter Berücksichtigung der integralen Intensitäten der Protonensignale konnten durch Aufnahme von 2D-H,H-COSY-Spektren [3] die NH- und aliphatischen Signale zugeordnet werden. Für die olefinischen Maleyl-Protonen konnte die Zuordnung durch die Aufnahme von NOE-Differenzspektren abgesichert werden. Ebenso wurde die  $\alpha$ -Addition des Benzylamins an die C=C-Doppelbindung durch Aufnahme von NOE-Differenzspektren nachgewiesen. Bei selektiver Einstrahlung auf das CH-Signal des Maleyl-Restes erfolgte eine Intensitätserhöhung für das NH-Signal des Phenylalanins durch dipolare Kopplung. Im Fall der Einstrahlung auf die  $\text{CH}_2$ -Gruppe des Maleyl-Restes ist kein NOE-Effekt für das NH-*Phe* zu beobachten.

Mit Hilfe der H,C-Korrelation [4] wurde die Zuordnung der  $^1\text{H}$ -chemischen Verschiebungen auf die protonenträgenden  $^{13}\text{C}$ -Signale übertragen (Abb. 1). Durch heteronucleare selektive  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Entkopplung konnten die  $^{13}\text{C}$ -Signale der Carboonylkohlenstoffe zugeordnet werden. Im experimentellen Teil sind alle  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen zusammengestellt.

## Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Heiztischmikroskop nach Boetius bestimmt und sind nicht korrigiert. Zur Bestimmung der optischen Drehung diente ein Polamat A der Firma Carl Zeiss Jena. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem Spektrometer M 80 (Zeiss Jena) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.51 mm-NaCl-Küvette). Die Elementaranalysen wurden mit einem Elemental Analyser der Firma Carlo Erba (Mailand) angefertigt. Die dünn-schichtchromatographische Analyse der Peptidderivate erfolgte auf Kieselgel-Fertigplatten GF<sub>254</sub> (Merck) im Laufmittelsystem Hexan/Essigester 7:3. Die HPLC-Trennungen wurden an einem Merck-Hitachi-Gerät (L 6200 Intelligente Pumpe, D 2000 Chromato Integrator) mit UV-Detektion bei 220 nm durchgeführt (Säule: 250–255 LiChrospher 100 RP-18, 5  $\mu\text{m}$ , der Firma Merck; Fließgeschwindigkeit 0.8 ml/min).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden mit einem WP 200-Spektrometer (Bruker) bei 200.13 bzw. 50.33 MHz aufgenommen. Die Konzentration der Proben betrug für die  $^1\text{H}$ -NMR-Untersuchungen 20 mg in 0.5 ml und für die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Messungen 100 mg in 3 ml Lösungsmittel ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ ). Zur Feldstabilisierung diente ein Deuteriumlock, 16 K-Speicherplätze wurden für die FID-Akkumulation benutzt. Alle NOE-Messungen erfolgten an mehrfach entgasten, abgeschmolzenen Proben. Die Spektren wurden mit TMS als internen Standard geeicht. Die zweidimensionalen H,H- und H,C-Cosy-Spektren wurden mit einer Datenmatrix von 256 Experimenten und 1 K Datenpunkten unter Verwendung der Bruker-Software aufgenommen.

Die  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopischen Reaktionsverfolgungen wurden in unterschiedlichen Lösungsmitteln ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\text{DMSO}-D_6$ ) bei 25°C durchgeführt. Die Reaktionslösungen (0.2 mol/l) von **2c** und Benzylamin bzw. von **3** und Amin (Piperidin, Benzylamin, Triethylamin) wurden zum Zeitpunkt 0 gemischt und in das Meßröhrchen überführt. Bei allen Reaktionen wurde der Bereich von 1–9 ppm in ständiger Wiederholung registriert (absolute Intensität = 1). Für die Auswertungen wurde hauptsächlich die Fläche unter den Signalen der Doppelbindungsprotonen herangezogen.

### *N*-(*cis*- $\beta$ -Carboxy-acryloyl)-phenylalaninmethylester (*Mal-Phe-OMe*) (**1**)

3.6 g  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  werden in 40 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst und unter Rühren mit 13.5 g *H-Phe-OMe*·HCl versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3mal mit 50 ml Ether extrahiert; die vereinigten etherischen Phasen werden getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der aus dem Hydrochlorid freigesetzte Phenyl-

alaninmethylester wird mit der equimolaren Menge Maleinsäureanhydrid in Ether zur Reaktion gebracht. Nach etwa 30 min wird vom ausgefallenen Niederschlag abgesaugt und mit Ether gewaschen.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  in ppm ( $\text{CDCl}_3$ ): 13.41 (s, breit, 1 H, COOH), 7.81 (d, 2 H, NH), 7.30–7.07 (m, 5 H, Ar), 6.43 (d, 1 H, =CH $\beta$ ,  $J=12.8$ ), 6.28 (d, 1 H, =CH $\alpha$ ,  $J=12.8$ ), 4.89 (m, 1 H, CH), 3.77 (s, 3 H, OCH $_3$ ); 3.16 (m, 2 H, CH $_2$ ),  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$  in ppm ( $\text{CDCl}_3$ ): 170.57 (COOMe), 166.01 (COOH), 165.58 (CONH), 136.15 (=CH $\beta$ ), 131.22 (=CH $\alpha$ ), 135.29 (C-Ar), 128.98/128.59/127.59 (CH-Ar), 55.44 (CH), 52.62 (OCH $_3$ ), 37.13 (CH $_2$ ).

*N*-(*cis*- $\beta$ -Benzyloxycarbonyl-acryloyl)-phenylalaninmethylester [*Mal*(OBzl)-*Phe*-OMe] (2)

In eine Lösung von 5.5 g *Mal-Phe-OMe* in 40 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden 2.8 ml Triethylamin gegeben. Nach einigen min wird unter Rühren 3.45 ml Benzylchlorid zutropft und 72 h unter Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch verbleibt 48 h bei Raumtemperatur (höhere Ausbeute), wird anschließend filtriert und mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, 1 N HCl und  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und bis zur Trockne eingeeengt. Der ölige Rückstand wird mit Ether/*n*-Hexan zur Kristallisation gebracht.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  in ppm (*DMSO*- $d_6$ ): 8.79 [d, breit, 1 H, NH,  $J=8.6$  (*L*), 7.25 (*D*), 7.9 (*DL*)], 7.34 (s, 5 H, Ar-Bz), 7.31–7.16 (m, 5 H, Ar-Phe), 6.38 (d, 1 H, =CH $\alpha$ ,  $J=11.8$ ), 6.30 (d, 1 H, =CH $\beta$ ,  $J=11.8$ ), 5.09 (s, 2 H, OCH $_2$ ), 4.52 (m, 1 H, CH-Phe); 3.58 (s, 3 H, OCH $_3$ ), 3.31–3.02 (m, 2 H, CH $_2$ -Phe);  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$  in ppm (*DMSO*- $d_6$ ): 171.5 (COOMe), 166.1 (CONH), 163.4 (COOBzl), 130.2 (=CH); 129.3 (=CH $\beta$ ), 136.8/135.7 (C-Ar); 128.9/128.2/127.9/126.5 (CH-Ar); 65.7 (OCH $_2$ ), 53.5 (CH), 51.7 (OCH $_3$ ), 36.7 (CH $_2$ ).

	Fp. (°C) [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> ( $c=1$ , MeOH)	Ausb. (%)	Summenf. (Molmasse)	Ber./Gef. C H N	$\nu_{\text{max}}$ in $\text{cm}^{-1}$ COOMe COOH Amid I –C=C–
<b>1 a</b> ( <i>L</i> )	85–86	92	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (277.27)	60.54/60.53	1744
	+23.7			5.45/ 5.40	1726
				5.05/ 5.04	1636
					1606
<b>1 b</b> ( <i>D</i> )	86–87	89	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (277.27)	60.54/60.52	1744
	–24.1			5.45/ 5.44	1726
				5.05/ 5.06	1636
					1606
<b>1 c</b> ( <i>DL</i> )	108–109	87	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (277.27)	60.54/60.72	1746
	–			5.45/ 5.41	1726
				5.05/ 4.96	1636
					1606

*N*-(*trans*- $\beta$ -Benzyloxycarbonyl-acryloyl)-phenylalaninmethylester [*Fum*(OBzl)-*Phe*-OMe] (3)

1.2 g **2 c** werden in 10 ml Ether suspendiert und mit 0.56 ml Piperidin versetzt, wobei das Edukt in Lösung geht. Der bereits nach einigen min ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und aus Aceton/Wasser umkristallisiert. **3** (*DL*): Ausb. 91%, F. p. 126–128°C;  $\nu_{\text{max}}$  in  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1742 (COOMe), 1726 (COOBzl), 1682 (CONH), 1650 (–C=C–);  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  in ppm (*DMSO*- $d_6$ ): 9.05 (d, 1 H, NH,  $J=7.73$ ), 7.38–7.22 (m, 10 H, Ar), 7.07 (d, 1 H, =CH $\alpha$ ,  $J=15.4$ ), 6.58 (d, 1 H, =CH $\beta$ ,  $J=15.4$ ), 5.20 (s, 2 H, OCH $_2$ ), 4.89 (m, 1 H, CH-Phe), 3.61 (s, 3 H, OCH $_3$ ), 3.14–2.86 (m, 2 H, CH $_2$ -Phe).

	Fp. (°C) [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> ( <i>c</i> = 2, CHCl <sub>3</sub> )	Ausb. (%)	Summenf. (Molmasse)	Ber./Gef. C H N	$\nu_{\max}$ in cm <sup>-1</sup> COOMe COOBzl Amid I – C = C –
<b>2a (L)</b>	57–58 + 41.4	60	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> (367.39)	68.65/68.59 5.76/ 5.74 3.81/ 3.84	1744 1718 1676 1624
<b>2b (D)</b>	56–57 – 41.6	61.5	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> (367.39)	68.65/68.58 5.76/ 5.74 3.81/ 3.82	1746 1718 1676 1624
<b>2c (DL)</b>	77–78 –	57.6	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> (367.39)	68.65/68.65 5.76/ 5.72 3.81/ 3.80	1746 1718 1674 1624

*N*-Benzyl- $\alpha$ -aspartyl-( $\beta$ -benzyl)-phenylalaninmethylester [N-Bzl-Asp(OBzl)-Phe-OMe] (**4**)

Eine Lösung von 3.67 g **2** in 30 ml abs. CH<sub>3</sub>CN wird unter Rühren mit 2.1 g dest. Benzylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 75 h bei 25–30°C belassen, dann mit verdünnter HCl auf pH 6 eingestellt. Danach wird 3mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert; die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der ölige Rückstand wird in wenig kaltem Ether gelöst und mit *n*-Hexan überschichtet. <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  in ppm (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8.43 (d, 1 H, NH-*Phe*, *J* = 7.85), 7.33–7.11 (m, 15 H, *Ar*), 5.07/5.05\* (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 4.58 (m, 1 H, CH-*Phe*), 3.62 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.55 (m, 1 H, CH), 3.43 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>–NH), 3.05 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>-*Phe*), 2.96 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$  in ppm (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 172.6/172.5\* (COOMe), 171.7 (CONH), 170.5 (COOBzl), 140/137/136.1 (C-*Ar*), 129/128.3–127.8/126.6 (CH-*Ar*), 65.5 (OCH<sub>2</sub>), 57.9/57.7\* (CH), 53.1/52.9\* (CH-*Phe*), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 50.5 (CH<sub>2</sub>–NH), 37.4 (CH<sub>2</sub>-*Phe*), 36.6 (CH<sub>2</sub>) [\* = Diastereomere]; vgl. Abb. 1.

	Fp. (°C) [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> ( <i>c</i> = 5, CHCl <sub>3</sub> )	Ausb. (%)	Summenf. (Molmasse)	Ber./Gef. C H N	$\nu_{\max}$ in cm <sup>-1</sup> COOMe COOBzl Amid I
<b>4a (aus 2a)</b>	Öl + 24.5	81.4	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (474.54)	70.86/70.54 6.37/ 6.71 5.90/ 5.76	1744 1740 1682
<b>4b (aus 2b)</b>	Öl – 24.5	82.1	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (474.54)	70.86/70.54 6.37/ 6.69 5.90/ 5.71	1744 1740 1682
<b>4c (aus 2c)</b>	53–55	83.7	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (474.54)	70.86/70.92 6.37/ 6.42 5.90/ 5.98	1744 1740 1680

**References**

- [1] Liwshitz Y., Zilkha A. (1955) *J. Am. Chem. Soc.* **77**: 1265; *ibid.* (1954) **76**: 3698; Liwshitz Y., Rabinsohn Y., Singerman A. (1962) *J. Chem. Soc.:* 3729
- [2] Nozaki K. (1941) *J. Am. Chem. Soc.* **63**: 2681
- [3] Bax A., Morris G. (1981) *J. Magn. Res.* **42**: 501
- [4] Aue W. P., Bartholdi E., Ernst R. R. (1976) *J. Chem. Phys.* **64**: 2229

*Received September 29, 1991. Accepted November 5, 1991*