

2-Aminoethylphosphonic Acid를 포함한 光學的活性 Phosphono-peptide의 合成

趙 成 基 · 洪 錫 引 · 金 容 駿

高麗大學校 工科大学 化學工學科

(1980년 7월 21일 접수)

Synthesis of Optically Active Phosphono-peptides Containing 2-Aminoethylphosphonic Acid

Sung Gi Cho, Suk In Hong and Yong Joon Kim

*Dept. of Chemical Engineering College of Engineering
Korea University, Seoul Korea*

(Received July 21, 1980)

요약 : 아직까지 발표되지 않은 2-aminoethylphosphonate를 포함하는 다섯개의 phosphono-peptide와 두개의 광학적 활성을 갖는 phosphono-peptide를 합성하였다,

Phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethylphosphonyl)-glycine ethyl ester, phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethylphosphonyl)-DL-phenylalanine ethyl ester, phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethylphosphonyl)-L-(+)-leucine ethyl ester, diethyl phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethylphosphonyl)-2-aminoethylphosphonate, diethyl phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethylphosphonyl)-aminomethylphosphonate, diethyl phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethylphosphonyl)-DL-1-aminobenzylphosphonate, phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethylphosphonyl)-glycyl-L-(+)-isoleucine ethyl ester.

위의 화합물들은 모두 흰색의 결정으로 얻어졌으며 적외선분광법, 광회전분산(ORD), 원소분석에 의해 확인되었다.

Abstract: Five previously unreported phosphono-peptides and two optically active phosphono-peptides containing 2-aminoethylphosphonate were synthesized.

Phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethylphosphonyl)-glycine ethyl ester, phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethylphosphonyl)-DL-phenylalanine ethyl ester, phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethylphosphonyl)-L-(+)-leucine ethyl ester, diethyl phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethylphosphonyl)-2-aminoethylphosphonate, diethyl phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethylphosphonyl)-aminomethylphosphonate, diethyl phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethylphosphonyl)-DL-1-aminobenzylphosphonate, phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethyl phosphonyl)-glycyl-L-(+)isoleucine ethyl ester.

All of the compounds were obtained as white crystalline powder and characterized by means of elemental analysis and IR spectroscopy.

1. 서 론

Chavane¹은 그가 합성한 수종의 탄소, 인 결

합을 갖는 화합물이 상당히 안정하다는 근거로
아미노산과 같은 구조를 갖는 aminophosphonic
acid가 자연에 존재할 가능성이 있다고 발표한

이후로 Horiguchi와 Kandatsu²는 양의 전위(前胃)에서 발견된 ciliate protozoa에서 2-aminoethylphosphonic acid (2-AEP)를 처음으로 발견하였다. Quin³은 sea anemone metridium dianthus 등에서 2-AEP를 발견하였고 Kandatsu⁴와 Shimizu⁵ 등도 양의 간, 소의 뇌에 2-AEP가 존재하고 있다는 것을 보고하였으며, Alhadeff⁶ 등은 사람의 뇌, 간, 심장, 근육 그리고 적혈구에서도 이 화합물의 존재를 확인하였다. Kittridge⁷ 등은 zoanthid, zoanthus sociatus를 물과 알코올로 처리하여 phosphonoalanine (PAL, 2-amino-3-phosphonopropionic acid)를 추출하였다. 이외에도 최근까지 여러 종류의 aminophosphonic acid가 인체를 포함하여 원생동물에서 포유동물에 이르는 각종 생물체 조직 내에서 계속 발견되고 있다.

생체 내에서 발견된 aminophosphonic acid의 생합성적인 메카니즘은 아직 규명되지 않았으며 생화학적 기능에 관해 Horiguchi⁸ 등은 aminophosphonic acid가 리피드 구성 성분으로 존재한다고 보고하였고, Quin⁹ 등은 단백질 구성 성분으로 존재하며 아미노산과의 아미드 결합을 통하여 polypeptide를 만드는 것으로 해석하고 있다. Liang¹⁰ 등은 2-AEP가 tetrahymena pyriformis에서 phosphonolipid로 결합된다고 발표하였고, Warren¹¹은 소량의 ³²P-PAL이 tetrahymena pyriformis에서 2-AEP로 전환된다고 보고하였다. Dana¹² 등은 쥐의 복막에 2-AE³²P를 주사한 결과 2-AE³²P가 쥐의 생체 조직의 리피드와 결합되며 그중 간의 리피드에 가장 많이 결합된다고 보고하였다.

Rausser¹³등이 sea anemone로부터 리피드의 유사체인 ceramide aminoethylphosphonate를 추출한 이후로 Baer¹⁴ 등은 수종의 aminophosphonic acid를 갖는 리피드인 aminophosphonolipid를 합성하였다. 최근 박¹⁵등이 방선균 streptomyces plumbeus가 생산한 대사길항물질인 N-1409는 aminophosphonic acid의 일종인 2-amino-5-phosphono-3-pentenoic acid를 포함한 트리펩티드임을 보고하였고, Quin⁹이 aminophosphonic acid가 단백질 및 polypeptide의 일부분을 형성할 수

있다고 제안한 후 aminophosphonic acid를 포함하는 펩티드의 합성이 매우 흥미를 끌게되었다. 홍 및 김¹⁶ 등은 DL-1-aminoethylphosphonic acid, DL-1-amino-propylphosphonic acid 및 DL-1-aminobenzylphosphonic acid를 포함한 디펩티드를 합성하였고, Gilmore¹⁷ 등도 DL-1-amino benzylphosphonic acid를 포함한 디펩티드를 합성하였다. Imoto^{18~20} 등은 aminomethylphosphonic acid와 DL-1-aminobenzylphosphonic acid를 중간에 포함하는 트리펩티드를 합성하였고, Hariharan^{21, 22} 등은 mixed carboxylic acid anhydride 법으로 glycylaminomethylphosphonic acid와 glycyl-2-amino-ethylphosphonic acid를 합성하여 금속 착물 형성에 관하여 연구하였으며 phosphonopeptide의 유도체를 합성하였다.

한편 2-AEP는 자연에서 최초로 가장 광범위하게 발견된 aminophosphonic acid로서 합성 방법도 많이 연구되어 왔으나 아직 이를 포함한 펩티드의 연구는 소수에 지나지 않으며 광학적 활성을 갖는 phosphonopeptide의 합성은 시도되지 않았다. 따라서 본 실험에서는 aminophosphonic acid의 생화학적 기능에 관한 연구의 일환으로서 2-AEP를 포함한 phosphonamide 결합을 갖는 광학적 활성 phosphonopeptide를 합성하였다.

2. 실험

2-1. 시약 및 기기

실험에 사용한 시약 중 triethyl phosphite, phosphorus tribromide, anhydrous sodium carbonate는 Matheson Coleman & Bell Co. 제를 사용하였고, phthalic anhydride는 Wako 제시약 1급을, phthalimide, tetrahydrofuran, chloroform, absolute ethanol은 E. Merk 제를 사용하였고, phosphorus pentachloride는 Hayashi Pure Chemical Co. 제 시약 1급을, triethylamine은 Chameleon Chemical Co. 제를 사용하였다.

사용한 기기는 optical rotatory dispersion recorder Jasco ORD/UV-5 (Jasco, Japan), melting point apparatus (Shimadzu제), grating infrared spectrophotometer EPI-G2 (Hitachi제)

등이며, 화합물의 원소 P는 Smith의 semimicro 법²³, N은 semimicro Kjeldahl법^{24,25}에 의하여 분석하였다.

2-2-합성

2-2-1. 출발 물질의 합성

Diethyl phthalimidoethylphosphonate는 Kopoloff²⁶가 시행한 방법에 따라 합성하였으며, diethylaminomethylphosphonate는 Imoto²⁰ 등이 시행한 방법에 따라 합성하였다. Diethyl DL-1-aminobenzylphosphonate hydrochloride는 홍²⁷의 방법으로 합성하였고, 이외의 화합물은 다음과 같은 방법으로 합성하였다.

1. O-Ethyl phthalimidoethylphosphonochloridate

Diethylphthalimidoethylphosphonate 31.1g (0.1mol)을 100ml 벤젠에 녹이고 phosphorus pentachloride 20.8g (0.1mol)을 가한 후 기름증탕에서 24시간 동안 60°C로 반응시켰다. 이때 생긴 반응 혼합물을 감압농축하고 실온에서 방치하면 흰색 결정 27.4g (91%)이 생성되었다. 이것을 tetrahydrofuran-에테르로 재결정하였고 녹는점은 87°C이었다.

원소분석: C₁₂, H₁₃, O₄, N, P, Cl

N; 3.8% (이론치: 4.0%)

P; 10.2% (이론치: 10.3%)

2. Diethyl 2-aminoethylphosphonate²⁸

Diethyl phthalimidoethylphosphonate 31.1g (0.1mol)을 에틸알코올 200ml에 녹여 hydrazine hydrate (100%) 8ml를 가하여 실온에서 12시간 교반시킨 후 2시간 환류시켰다. 이때 생긴 phthalylhydrazide를 여과하여 제거하고 여액을 감압농축하여 연한 갈색의 점성이 큰 액체 12.7g (70%)을 얻었다. 이 화합물은 닐히드린 시험에 양성을 나타냈고 IR 스펙트럼도 문헌치²⁸와 일치하였다.

2-2-2. Phosphonopeptide의 합성

2-2-2-1. Diethyl 2-aminoethylphosphonate와 아미노산을 포함하는 phosphonodipeptide의 합성

1) Phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethylphos-

phanyl)-glycine ethyl ester.

Glycine ethyl ester hydrochloride 1.4g (0.01mol)과 triethylamine 4ml를 클로로포름 25ml에 녹여 적하 깔대기를 장치한 100ml 플라스크에 넣고 얼음 증탕으로 0~5°C로 냉각했다. 여기에 O-ethylphthalimidoethylphosphonochloridate 3.01g (0.01mol)을 무수 tetrahydrofuran 25ml에 녹여 15분에 걸쳐서 한 방울씩 가했다. 이 반응액을 실온에서 10시간 교반시켰다. 이때 생긴 triethylammonium chloride를 여과하여 제거하고 여액을 감압농축하였다. 농축액을 클로로포름 50ml에 녹이고 탄산나트륨 수용액으로 3회, 물 50ml로 3회, 차례로 세척하였다. 이 클로로포름 용액에 무수황산나트륨을 넣어 수분을 제거하고 여과한 다음 여액을 감압증발 농축시켜 흰색의 불순한 생성물 3.16g (81%)을 얻었다. 이 화합물을 tetrahydrofuran-에테르로 재결정하여 흰색 결정을 얻었다.

녹는점: 129~130°C

원소분석: C₁₆, H₂₁, O₆, N₂, P

N; 7.8% (이론치: 7.6%)

P; 8.2% (이론치: 8.4%)

IR(KBr); 3200 (P-NH), 3000, 2940 (C-H), 1720 (phthalyl C=O), 1210 (P=O), 1040cm⁻¹ (P-O-C).

2) Phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethylphosphonyl)-DL-phenylalanine ethyl ester.

Phenylalanine ethyl ester hydrochloride 2.3g (0.01mol)과 triethylamine 4ml를 클로로포름 25ml에 녹여 적하 깔대기를 장치한 100ml 플라스크에 넣고 얼음 증탕으로 0~5°C로 냉각했다. 여기에 O-ethylphthalimidoethylphosphonochloridate 3.01g (0.01mol)을 무수 tetrahydrofuran 25ml에 녹여 15분에 걸쳐서 한 방울씩 가한 후 실험 2.2.2.1. (1)과 같은 방법으로 처리하여 흰색의 불순한 생성물 3.8g (83%)을 얻었다. 이 화합물을 tetrahydrofuran-에테르로 재결정하여 흰색의 결정을 얻었다.

녹는점: 95~97°C

원소분석: C₂₃, H₂₇, O₆, N₂P

N; 5.9% (이론치: 6.1%)

P ; 6.8% (이론치 ; 6.8%)

IR (KBr) ; 3330(P—NH), 3050, 2980(C—H),
1710(phthalyl C=O), 1220(P=O),
1080cm⁻¹(P—O—C)

3) Phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethyl phosphonyl)-L-(+)-leucine ethyl ester.

L-(+)-leucine ethyl ester hydrochloride 1.96g (0.01mol)과 triethylamine 4ml를 클로로포름 25ml에 녹여 적하 깔대기를 장치한 100ml 플라스크에 넣고 얼음 중탕으로 0~5°C로 냉각했다. 여기에 O-ethyl phthalimidoethylphosphonochloride 3.01g (0.01mol)을 무수 tetrahydrofuran 25ml에 녹여 15분에 걸쳐서 한 방울씩 가한 후 실험 2.2.2.1. (1)과 같은 방법으로 처리하여 흰색의 불순한 생성물 3.43g(81%)을 얻었다. 이 화합물을 tetrahydrofuran-에테르로 재결정하여 흰색 결정을 얻었다.

녹는점 ; 117~118°C

$[\alpha]_D^{25} +15.2^\circ$ (0.1g/2ml 무수 에틸알코올)

원소분석 ; C₂₀, H₂₉, O₆, N₂, P

N ; 6.5% (이론치 ; 6.6%)

P ; 7.1% (이론치 ; 7.3%)

IR(KBr) ; 3200(P—NH), 3000, 2950(C—H),
1720(phthalyl C=O), 1200(P=O),
1010cm⁻¹(P—O—C)

2-2-2-2. Diethyl-2-aminoethylphosphonate와 diethyl aminophosphonate를 포함한 phosphonodipeptide의 합성

1) Diethyl phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethyl phosphonyl)-2-aminoethyl phosphonyl.

Diethyl 2-aminoethylphosphonate 1.8g (0.01mol)과 triethylamine 2ml를 클로로포름 25ml에 녹여 적하 깔대기를 장치한 100ml 플라스크에 넣고 얼음중탕으로 0~5°C로 냉각했다. 여기에 O-ethyl phthalimidoethylphosphonochloride 3.01g (0.01mol)을 무수 tetrahydrofuran 25ml에 녹여 15분에 걸쳐서 한 방울씩 가한 후 실험 2.2.2.1. (1)과 같은 방법으로 처리하여 연한 노랑색의 불순한 생성물 2.81g(63%)을 얻었다. 이 화합물을 tetrahydrofuran-에테르로 재결정하여 흰색의 결정을 얻었다.

녹는점 ; 102~103°C

원소분석 ; C₁₈, H₂₈, O₇, N₂, P₂

N ; 6.3% (이론치 ; 6.3%)

P ; 14% (이론치 ; 13.9%)

IR(KBr) ; 3250(P—NH), 3000, 2985(C—H),
1710(phthalyl C=O), 1205(P=O),
1020cm⁻¹(P—O—C)

2) Diethyl phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethyl phosphonyl)-amino methylphosphonate.

Diethyl aminomethylphosphonate 1.67g (0.01mol)과 triethylamine 2ml를 클로로포름 25ml에 녹여 적하 깔대기가 장치된 100ml 플라스크에 넣고 얼음 중탕으로 0~5°C로 냉각했다. 여기에 O-ethyl phthalimido ethylphosphonochloride 3.01g (0.01mol)을 무수 tetrahydrofuran 25ml에 녹여 15분에 걸쳐서 한 방울씩 가한 후 실험 2.2.2.1. (1)과 같은 방법으로 처리하여 연한 노랑색의 불순한 생성물 2.5g (58%)을 얻었다. 이 화합물을 tetrahydrofuran-에테르로 재결정하여 흰색의 결정을 얻었다.

녹는점 ; 99~100°C

원소분석 ; C₁₇, H₂₆, O₇, N₂, P₂

N ; 6.6% (이론치 ; 6.5%)

P ; 14.7% (이론치 ; 14.4%)

IR(KBr) ; 3190(P—NH), 3005, 2990(C—H),
1715(phthalyl C=O), 1220(P=O),
1030cm⁻¹(P—O—C)

3) Diethyl phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethyl phosphonyl)-DL-1-aminobenzyl phosphonate.

Diethyl DL-1-aminobenzylphosphonate hydrochloride 2.8g (0.01mol)과 triethylamine 4ml를 클로로포름 25ml에 녹여 적하 깔대기가 장치된 100ml 플라스크에 넣고 얼음 중탕으로 0~5°C로 냉각했다. 여기에 O-ethyl phthalimidoethylphosphonochloride 3.01g (0.01mol)을 무수 tetrahydrofuran 25ml에 녹여 15분에 걸쳐서 한 방울씩 가한 후 실험 2.2.2.1. (1)과 같은 방법으로 처리하여 연한 노랑색의 불순한 생성물 3.4g(67%)을 얻었다. 이 화합물을 tetrahydrofuran-에테르로 재결정하여 흰색의 결정을 얻었다.

녹는점 ; 126~127°C

원소분석 ; C₂₃, H₃₆, O₇, N₂, P₂

N ; 5.5% (이론치 ; 5.5%)

P ; 12.1% (이론치 ; 12.2%)

IR(KBr) ; 3300(P—NH), 3000, 2920(C—H),
1720(phthalyl C=O), 1260(P=O),
1035cm⁻¹(P—O—C)

2-2-2-3. Diethyl 2-aminoethylphosphonate

와 아미노산 디펩티드를 포함한 phosphonotri-peptide의 합성

(1) Phthalyl-(O-ethyl 2-aminoethylphosphonyl)-glycyl-L-(+)-isoleucine ethyl ester

Glycyl-L-(+)-isoleucine ethyl ester 2.14g (0.01mol)과 triethylamine 2ml를 클로로포름 25ml에 녹여 적하 깔대기를 장치한 100ml 플라스크에 넣고 얼음 증탕으로 0~5°C로 냉각했다. 여기에 O-ethyl phthalimidoethylphosphonochloridate 3.01g (0.01mol)을 무수 tetrahydrofuran 25ml에 녹여 15분에 걸쳐서 한 방울씩 가한 후 실험 2.2.2.1. (1)과 같은 방법으로 처리하여 흰색의 불순한 생성물 0.8g (18%)을 얻었다. 이 화합물을 tetrahydrofuran-에테르로 재결정하여 흰색의 결정을 얻었다.

녹는점 ; 134~136°C

[α]_D²⁰ -67.3° (0.136g/2ml 클로로 포름)

원소분석 ; C₂₃, H₃₂, O₇, N₃, P

N ; 8.0% (이론치 ; 8.3%)

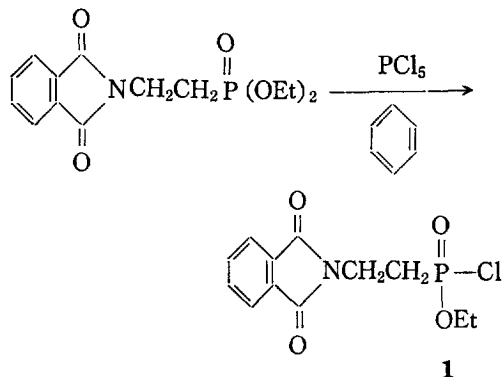
P ; 6.4% (이론치 ; 6.1%)

IR (KBr) ; 3250(P—NH), 3000, 2920(C—H),
1726(phthalyl C=O), 1640(peptide C=O), 1240(P=O) 1046cm⁻¹ (P—O—C)

3. 결과 및 고찰

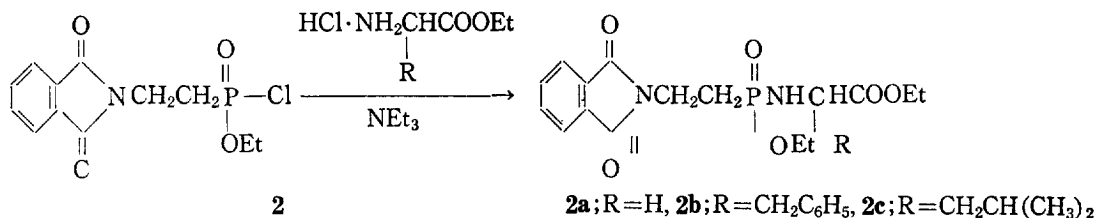
Imoto^{18~20}는 DL-1-aminobenzylphosphonic acid와 aminomethylphosphonic acid를 중간에 포함하는 phosphonopeptide를 합성하였고, Hariharan^{21, 22}등도 O-diisopropyl phthalimidomethylphosphonate를 phosphorus pentachloride로 염소화시켜 아미노산과 결합하여 phosphonopeptide를 합성하였다. 본 실험에서는 diethyl phthal-

imidoethylphosphonate를 phosphorus pentachloride와 60°C에서 24시간 반응시켜 91%의 좋은 수득률로 O-ethyl phthalimidoethylphosphonochloridate 1을 얻을 수 있었다. Martell이 phosphonochloridate를 합성한 반응 조건에 따라 80°C에서 8시간 반응시킨 결과 화합물 1의 수득률은 20~30%로 매우 낮았으며 순수한 화합물을 얻기위해 수회의 재결정을 하여야 했다.



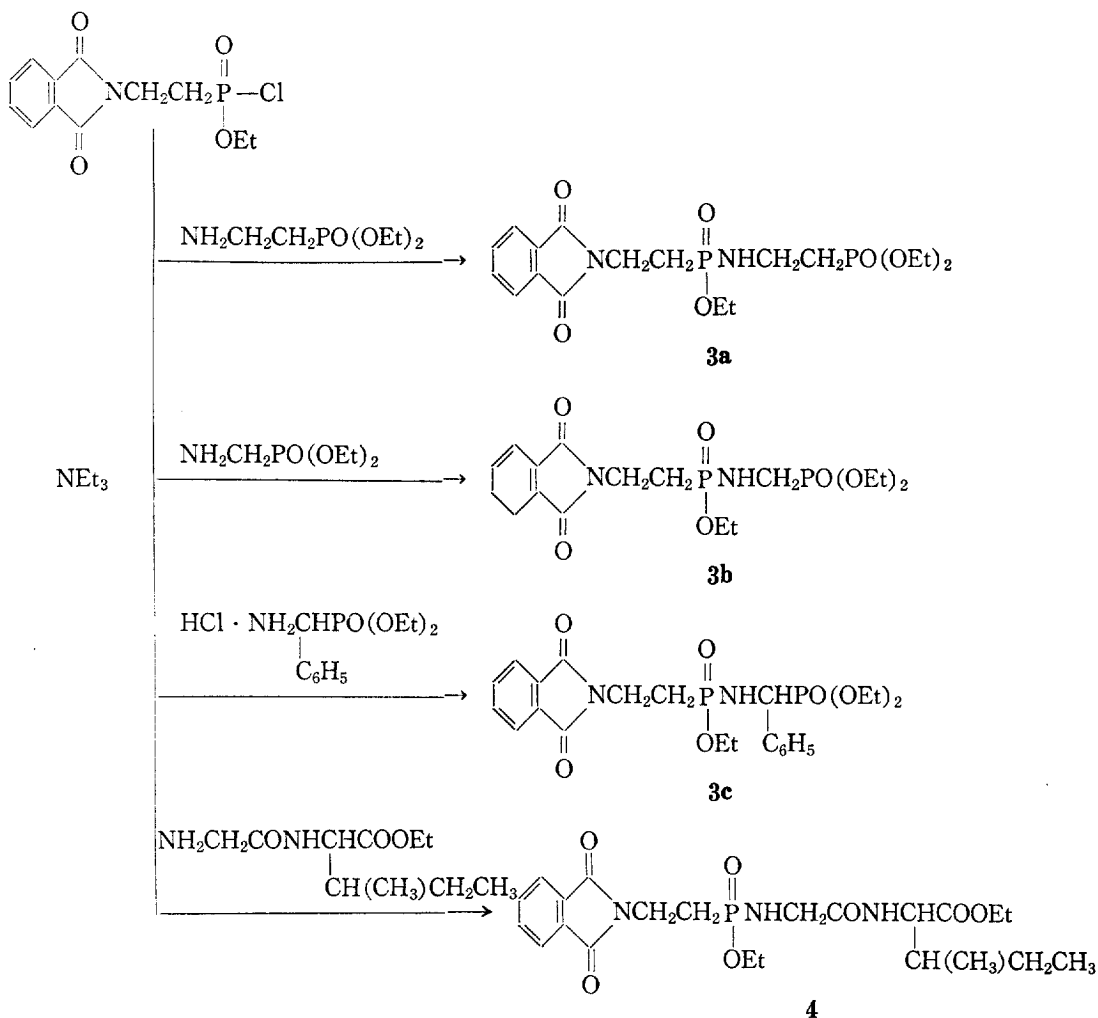
화합물 1을 tetrahydrofuran에 녹이고 glycine ethyl ester hydrochloride, DL-1-phenylalanine ethyl ester hydrochloride, 광학적 활성을 갖는 L-(+)-leucine ethyl ester hydrochloride를 클로로포름에 각각 녹인 다음 이 두 용액을 triethylamine 존재하에서 10시간 반응시켜 diethyl 2-amino-ethylphosphonate와 아미노산을 포함하는 phosphonodipeptide 2를 합성하였다. 이때 수득률은 80~83%였으며 화합물의 IR 스펙트럼은 phosphonamide에서 볼 수 있는 P—NH의 흡수띠가 3200~3330cm⁻¹에서 나타났고, 1200~1220cm⁻¹에서 P=O, 1010~1080cm⁻¹에서 P—OEt, 1720cm⁻¹에서 phthalyl기의 C=O의 흡수띠를 나타냈다. 화합물 2C의 광학적 활성도는 [α]_D²⁰ +15.2° 이었다.

화합물 1과 diethyl 2-aminoethylphosphonate, diethyl aminomethylphosphonate, diethyl DL-1-aminobenzylphosphonate hydrochloride를 위와 같은 방법으로 각각 반응시켜 diethyl-2-aminoethylphosphonate와 aminophosphonic acid의 diethyl ester를 포함하는 phosphonodipeptide 3를 합성하였다. 이때 수득률은 58~67%를 나타냈다. 아미노산의 디펩티드를 포함한 광학적



활성을 갖는 phosphonotriptide 4도 마찬가지로 화합물 1과 glycyl-L-(+)-isoleucine ethyl

ester를 위와 같은 합성 방법으로 반응시켜 18%의 수득률로 얻을 수 있었다.



합성된 phosphono-peptide의 녹는점은 모두 90~140°C의 낮은 온도를 나타냈으며 화합물의 IR 스펙트럼은 3150~3330 cm⁻¹의 범위에서 P-NH 신축 운동을 볼 수 있었고, 화합물 4에서는 펩티드 C=O의 흡수띠를 1640 cm⁻¹에서 볼 수 있

었다. 한편 4의 광학적 활성도는 $[\alpha]_D^{25} -67.3^\circ$ 를 나타냈다.

후기

본 연구를 지원하여 주신 아산사회복지 사업 재단에 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

1. V. Chavane, *Compt. Rend.*, **224**, 406 (1947).
2. M. Horiguchi and M. kandatsu, *Nature*, **184**, 901(1959).
3. L. D. Quin, *Science*, **144**, 1133(1964).
4. M. Kandatsu and M. Horiguchi, *Agr. Biol. Chem.*, **29**, 781(1965).
5. H. Shimizu, Y. Kakimoto, T. Nakajima and I. Sano, *Nature* (London), **207**, 1197 (1965).
6. J. A. Alhadeff and G. D. Davies, *J. Biochem.*, **9**, 4866(1970).
7. J. S. Kittridge and R. R. Hughe, *Biochem*, **3**, 991(1964).
8. M. Horiguchi and M. Halman, "Analytical Chemistry of Phosphorus Compounds", John Wiley and Sons, Inc., N. Y. 1972, p. 709.
9. L. D. Quin, *Biochemistry*, **4**, 324(1965).
10. L. R. Liang and H. Rosenberg, *Biochem. Biophys. Acta.*, **125**, 548(1966).
11. W. A. Warren, *ibid*, **156**, 340(1968).
12. R. Maget Dana, M. Tamari, J. Marmouyt and L. Douste Blazy, *Eur. J. Biochem.*, **42**, 129(1974).
13. G. Rauser, G. Kritchersky, D. Hell and E. Lreber, *J. Amer. Oil Chemist's Soc.*, **40**, 425(1965).
14. E. Baer and N. Z. Stanacev, *J. Biol. Chem.*, **239**, 3209(1964).
15. B. K. Park, A. Hirota and H. Sakai, *Agr. Biol. Chem.*, **40**, 1905(1976).
16. S. I. Hong, M. K. Rho and Y. J. Kim, *Daehan Hwahak Hwojee*, **19**, 134(1975).
17. W. F. Gilmore and H. A. McBride, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1087(1974).
18. K. Yamauchi, M. Kinoshita and M. Imoto, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **45**, 2528(1972).
19. K. Yamauchi, M. Kinoshita and M. Imoto, *ibid.* **45**, 2531(1972).
20. K. Yamauchi, Yasuhiro Mitsuda and Masayoshi Kinoshita, *ibid.*, **48**, 3285(1975).
21. M. Hariharan, S. Chaberek and A. E. Martell, *Syn. Comm.*, **3**, 375(1973).
22. M. Hariharan, R. J. Motekaitis and A. E. Martell, *J. Org. Chem.*, **40**, 470(1975).
23. W. T. Smith and R. L. Shriner, "The Examination of New Organic Compounds", John Wiley and Sons, Inc., N. Y., 1956, p. 59.
24. E. C. Wagner, *Ind. Erg. Chem., Anal. Ed.*, **12**, 771(1940).
25. R. A. Harte, *ibid.*, **7**, 432(1935).
26. G. M. Kosolapoff, *J. Amer. Chem. Soc.*, **69**, 2112(1947).
27. S. I. Hong and Y. J. Kim, (to be published).
28. P. Kafarski, *Roczniki Chemii, Ann. Soc. Chim. Polonorum*, **51**, 433 (1977).