

## Kurze Mitteilungen

Maximalumfang: 6 Schreibmaschinenseiten (alles inbegriffen).

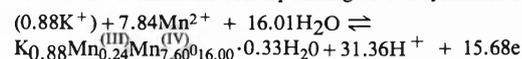
# Gibbs Free Energy of Formation of Synthetic Cryptomelane\*

Raphael Hypólito\*\*, José Vicente Valarelli\*\*, Rudolf Giovanoli\*\*\* and Sylvania M. Netto\*\*

### Abstract

Cryptomelane with a formal composition of  $K_{0.88}Mn_{0.24}^{(III)}Mn_{7.60}^{(IV)}O_{16.00} \cdot 0.33H_2O$  was precipitated from a solution of sulfuric acid containing dissolved manganese sulfate. The oxidation state of manganese in solution was controlled by bubbling pure oxygen gas through and the pH was raised from 1.00 to 2.90 by addition of KOH.

Measurements of pH and Eh as well as determination of ion activities in equilibrium with the obtained solid led to a  $pH = f(Eh)$  curve with an inclination corresponding to the synthesis equation:



By Nernst's equation an  $E^0$  value was determined permitting the calculation of Gibbs free energy of reaction,

$$(\Delta G_R)_{298}^0 = 1323.98 \pm 3.29 \text{ KJ} \cdot \text{mol}^{-1} \text{ and formation,}$$

$$\Delta G_{f, \text{CRYP}}^0 = -4482.08 \pm 3.40 \text{ KJ} \cdot \text{mol}^{-1} \text{ of synthesized cryptomelane.}$$

### 1. Introduction

The use of equilibrium diagrams in order to explain the paragenesis of surface, or near surface formed

manganese minerals is severely limited by lack of thermodynamic data on important constituents e.g. of the hollandite group: coronadite, cryptomelane and hollandite.

These supergene Mn minerals, besides not always showing stoichiometry, possess a wide range of substitution: foreign ions and manganese in different oxidation states, explained by structural features of the hollandite group; cf. fig. 5 in Giovanoli and Balmer [1]. «Tunnels» are formed by four double chains of  $MnO_6$  octahedra (Byström and Byström [2]) allowing the incorporation of ions, e.g.  $NH_4^+$ ,  $H_3O^+$ ,  $K^+$ ,  $Ba^{2+}$  and  $Pb^{2+}$ . Their radius is ca.  $1.5\text{Å}$ . The stability of these and most of the other supergene Mn minerals, is strongly influenced by the pH, Eh, oxygen pressure and the temperature conditions of the geological surroundings. Besides, the ion concentration, chemical composition and ionic strength of the supergene solution will affect their genesis.

The importance of cryptomelane as one of the most common secondary Mn minerals led to this contribution about its synthesis under controlled conditions, considering as well some thermodynamic properties as deduced from Eh and pH measurements.

\* Received October 10, 1984.

\*\* Universidade de São Paulo, Instituto de Geociências, Caixa Postal 20'899, BR - 01'000 São Paulo, Brasil. Correspondence to R. Hypólito.

\*\*\* Laboratorium für Elektronenmikroskopie, Institut für anorganische, analytische und physikalische Chemie der Universität Bern, Freiestr. 3, Postfach 140, CH-3000 Bern 9, Schweiz.

## 2. Experimental Procedure

Cryptomelane was synthesized with methods of Bricker [3], Hypólito [4], and Hypólito et. al [5] and [6]. The starting solution was of 0.15M  $MnSO_4$  adjusted with 50%  $H_2SO_4$  to the pH of 1.00. At the constant temperature of  $25 \pm 0.5^\circ C$ , pure oxygen gas was introduced by bubbling into the solution and, after some time of gas flow, 0.7 molar KOH added (drop by drop), with simultaneous measurements of pH and Eh.

Before reaching the pH value of 2.90, as established upper limit of its formation (Hypólito [4]), the cryptomelane precipitate was separated from the solution and washed. Solutions were analysed for Mn and K ions, and the concentrations converted into activities using the Debye-Hückel equation.

The solids were analysed for  $MnO_2$ ,  $Mn_2O_3$ ,  $K_2O$ ,  $H_2O^+$ ,  $H_2O^-$  and by X-ray diffraction and electron microscopy (fig. 1).

Calculated, on the basis of 16 oxygens (Jackson et al. [7]), the formal composition is:

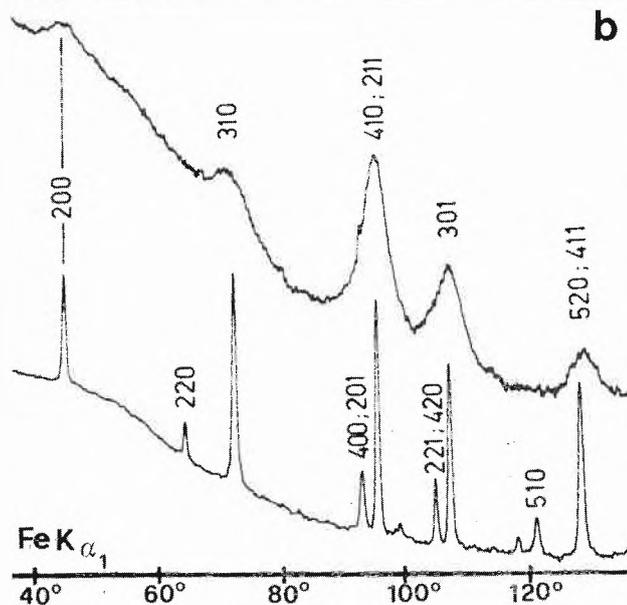
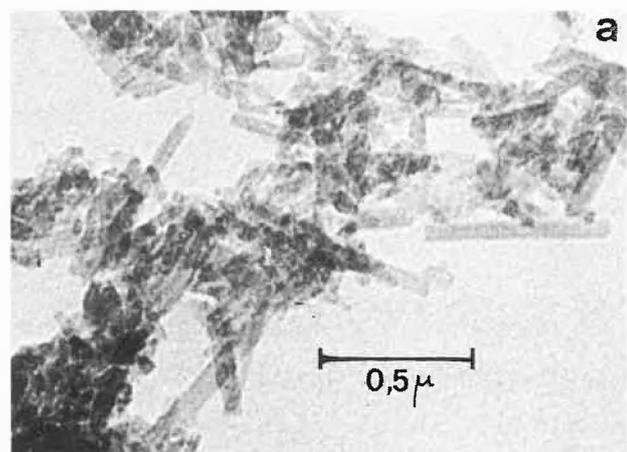
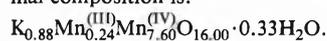


Fig. 1: Synthetic cryptomelane (ideal composition  $KMn_8O_{16}$ )  
 a. Electron micrograph. The crystals are needles 1000-5000 Å long and ca. 500 Å thick.  
 b. Densitometer trace of the Guinier powder pattern of (a) and a reference powder pattern of a sample of higher crystallinity.

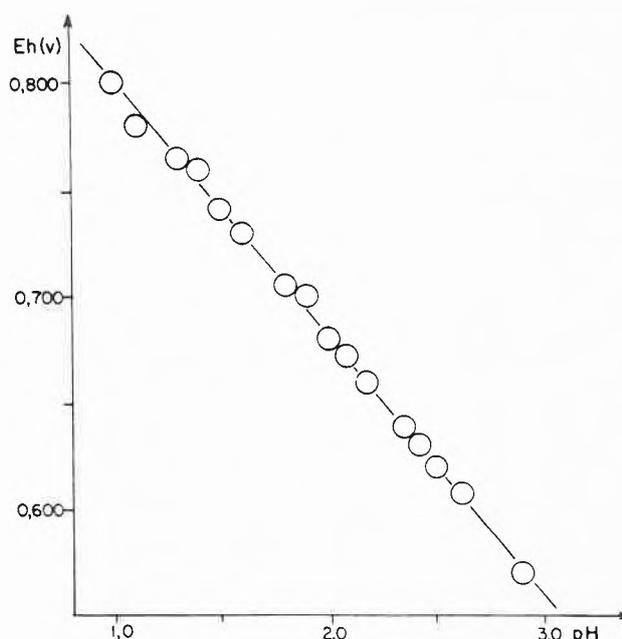


Fig. 2: Eh and pH measured during the cryptomelane synthesis. The size of the circles indicates the precision of measurements.

## 3. Determination of the Gibbs Free Energy

Fig. 2 shows a plot of pH and Eh (measured) values which determined the equation:

$$Eh = E^0 - 0.118 \text{ pH} - 3.32 \times 10^{-3} \log a_K + - 2.96 \times 10^{-2} \log a_{Mn^{2+}}.$$

Fig. 3 contains the calculated  $E^0$  as reciprocal function of the square root of time. The extrapolation of  $E^0$  for infinite time leads to  $0.87 \pm 0.02 \text{ V}$ .

The cryptomelane process synthesis may be formally expressed by the reaction in agreement with the experimental data:

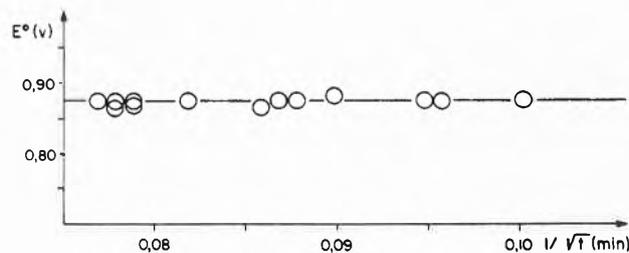
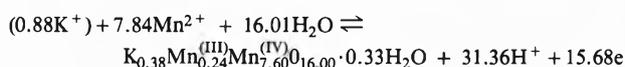


Fig. 3: Normal oxidation potential  $E^0$  as a function of the reciprocal square root of the time. The size of the circles indicates the precision of the calculations.

As  $(\Delta G_R)_{298}^0 = nE^0F$ , the Gibbs free energy of the reaction is:

$$(\Delta G_R)_{298}^0 = 1323.98 \pm 3.29 \text{ KJ} \cdot \text{mol}^{-1}$$

Data from Robie et al. [8] for the other species involved in the synthesis permitted the calculation of Gibbs free energy of formation of the cryptomelane:

$$(\Delta G_R)_{298}^0 = \Delta G_{\text{cryp}}^0 - [(0.88 \Delta G_{\text{fK}^+}^0) + (7.84 \Delta G_{\text{fMn}^{2+}}^0) + (16.01 \Delta G_{\text{fH}_2\text{O}}^0)]$$

$$\Delta G_{\text{cryp}}^0 = -4482.08 \pm 3.40 \text{ KJ} \cdot \text{mol}^{-1}$$

#### 4. Conclusions

The synthesis of cryptomelane of  $\text{K}_{0.88}\text{Mn}_{0.24}\text{Mn}_{7.60}\text{O}_{16.00} \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$  composition in apparent equilibrium with a  $\text{Mn}^{2+}$  and  $\text{K}^+$  bearing solution at 1 atm. and  $25^\circ\text{C}$  is described. Eh and pH measurements, permitted the determination of the free energy of reaction and of formation for this cryptomelane. Semi-quantitative data [4] had already indicated a linear relation between the Gibbs free energy of formation of cryptomelane and the number of

$\text{Mn}(\text{IV})$  ions present in its structural formula. It thus appears that cryptomelane with constant mol numbers of  $\text{Mn}(\text{IV})$  ( $n_{\text{MnO}_2}$ ) can be treated in Eh-pH equilibrium diagrams with solutions of given  $\text{Mn}^{2+}$  concentrations and outline a broad stability interval of this Mn mineral. In order to define the stability field as a function of  $n_{\text{MnO}_2}$  more experimental data are required.

#### Literature

- 1 R. Giovanoli and B. Balmer: CHIMIA 35, 53 (1981).
- 2 A. Byström and A.N. Byström: Acta Cryst. 3, 146 (1950).
- 3 O.P. Bricker: Amer. Mineral. 50, 1296 (1965).
- 4 R. Hypólito: Tese de Livre Docência, Instituto de Geociências da USP, 160 p. (1980).
- 5 R. Hypólito, R. Giovanoli and J.V. Valarelli: An. Acad. Brasil. de Ciências 54, 713 (1982).
- 6 R. Hypólito, R. Giovanoli, J.V. Valarelli and N.T. Sonoki: Bol. I.G. Inst. Geoc., USP 13, 1 (1982).
- 7 E.D. Jackson, R.E. Steves and R.W. Bowen: U.S. Geol. Surv. Prof. Pap. 575-c, C23 (1967).
- 8 R.A. Robie, B.S. Hemingway and J.R. Fisher: U.S. Geol. Survey Bull. 1452, 456p. (1978).

## Über Pterinchemie, 83. Mitteilung [1] Eine neue intermolekulare Disproportionierung von 7,8-Dihydropterinen: Umwandlung von 6-Hydroxymethyl-7,8- dihydropterin in 6-Hydroxymethylpterin und 6-Methyl-7,8-dihydropterin\*

Friedrich Stierli, Jost H. Bieri und Max Viscontini\*\*

Organisch-chemisches Institut der Universität, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

Herrn Prof. Dr. H. Nitschmann für seine 25-jährige Tätigkeit als Redaktor der Chimia in Freundschaft gewidmet

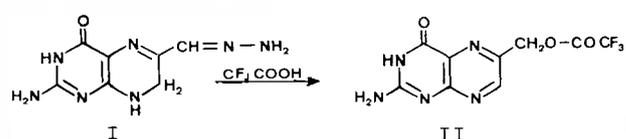
#### Abstract

The disproportion mentioned in the title occurs in  $\text{CF}_3\text{COOH}$  at room-temperature and in absence of oxygen.

Seit langem vermuten wir, dass 7,8-Dihydropterine leicht inter- bzw. intramolekulare Redox-Reaktionen eingehen. 1965 gaben wir als Beispiel einer intramole-

kularen Disproportionierung die rasche Umwandlung von 6-Formyl-7,8-dihydropterin-hydraxon (I) zu 6-Hydroxymethyl-pterin-trifluoressigsäure-ester (II) in  $\text{CF}_3\text{COOH}$  an [2] (Schema 1).

#### Schema 1:



\* Eingegangen am 29. Oktober 1984

\*\* Korrespondenz-Adressat: Prof. Dr. M. Viscontini

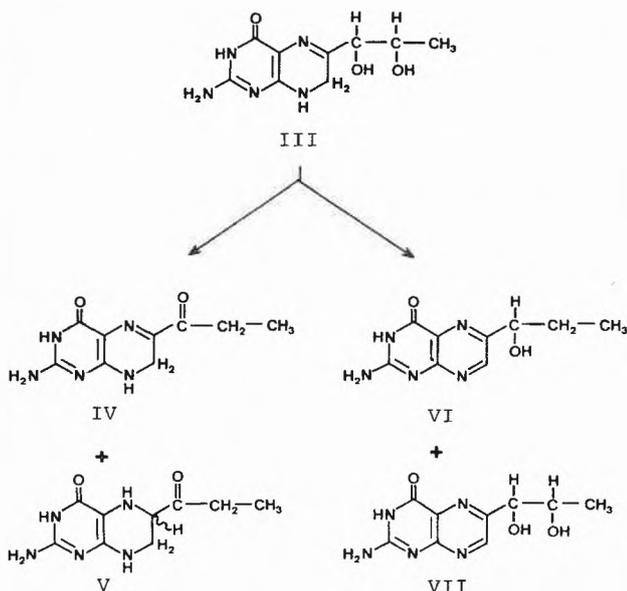
Tabelle 1: Chemische Verschiebung der in der Reaktion involvierten Pterine

Pterine	Chemische Verschiebung in ppm		Abb. bzw. Ref.
	$= \overset{1}{C}(7)H - CH_2OR - CH_2OH - \overset{13}{C}(7)H_2 - CH_3$		
6-Hydroxymethyl-7,8-dihydropterin (VIII)	5,09	4,89	Abb. 1
6-Hydroxymethyl-pterin (XII)	9,14	5,29	[2][6]
6-Hydroxymethyl-trifluoroacetat (II)	9,10	5,75	Abb.3 und [2]
6-Methyl-7,8-dihydro-pterin (X)		5,06 2,65	Abb.2 und [4]
6-Methyl-pterin (XI)	8,85	2,80	Abb.3 und [5]

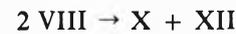
1978 wurde die Bildung von Isepiapterin (IV), (R,S)-5,6-Dihydroisepiapterin (V), 2'-Desoxy-L-biopterin (VI) und L-Biopterin (VII), ausgehend von 7,8-Dihydro-L-biopterin (III) in verdünnter Essigsäure unter Stickstoff (20 Min., 20°) (Schema 2) beschrieben [3].

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die intermolekulare Redox-Reaktion von 6-Hydroxymethyl-7,8-dihydropterin (VIII) zu 6-Hydroxymethyl-pterin (XII) und 6-Methyl-7,8-dihydropterin (X) (Schema 3). Die Reaktion wurde in Trifluoressigsäure ausgeführt und mittels  $^1H$ -NMR-Spektroskopie untersucht (siehe Tabelle 1). Während

Schema 2:

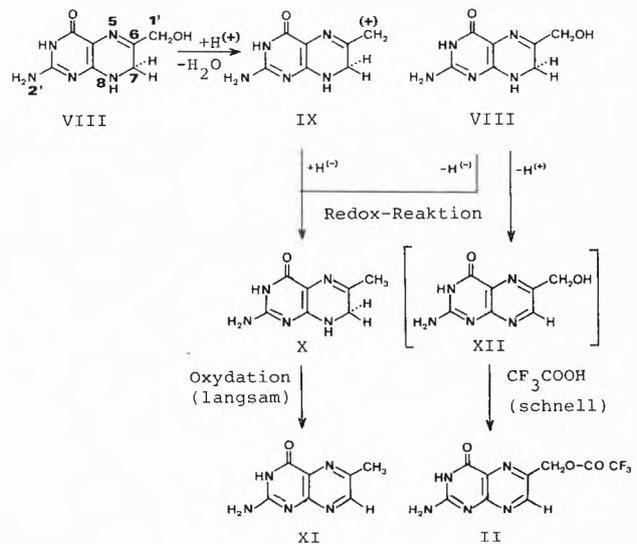


mehrerer Wochen wurden periodisch die Spektren aufgenommen und ausgewertet, wobei sich folgende Resultate ergaben: schon nach 24 Std. nahm die Intensität der zwei Singulette von VIII bei 5,09 und 4,89 ppm stark ab, dafür traten bei 9,10, 5,75 und 2,65 ppm drei neue Signale auf, welche X und Trifluoroacetat II, entstanden aus XII, zuzuschreiben sind. Nach 9 Tagen spaltete sich das Signal bei 5,09 ppm in zwei  $CF_3COOH$  schnell, so dass die Disproportionierung:



sich spektroskopisch nicht direkt nachweisen lässt.

Schema 3:



Singulette (5,09 (VIII), 5,06 (X) ppm) auf. Gleichzeitig erschien das Singulett-Paar von XI (8,85/2,80) (Abb. 2). Die sich bei 9,10 und 5,75 ppm befindenden Singulette von II veränderten sich im Verlaufe der Untersuchungen nicht mehr, währenddem das Singulett-Paar von X bei 5,06/2,65 ppm innerhalb eines Monats verschwand und langsam durch das neue Singulett-Paar von XI bei 8,85/2,80 ppm ersetzt wurde (Abb. 3). Nach 2 Monaten lag eine Mischung von XI und II in der Lösung vor (Abb. 4). Die Singulett-Paare von II, X und XI liessen sich durch Vergleich mit jenen von synthetischen Substanzen identifizieren [2], [4], [5]. Wir schlagen im Schema 3 einen Mechanismus vor, der die Bildung der entstandenen Produkte erklären kann. Wie in [2] gezeigt wurde, verläuft die Veresterung von XII zu II in

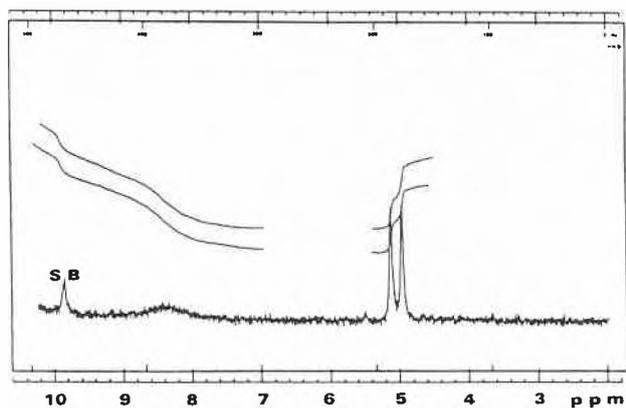


Abb. 1:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (60 MHz) von 6-Hydroxymethyl-7,8-dihydropterin.2HCl (VIII.2HCl) aufgenommen in  $\text{CF}_3\text{COOH}$ .

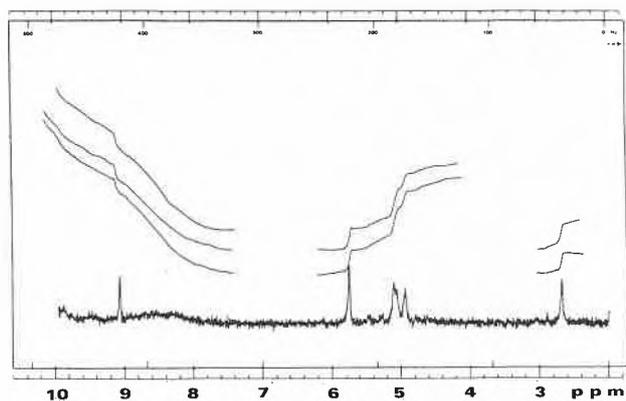


Abb. 2: Gleiche Aufnahme nach 9 Tagen.

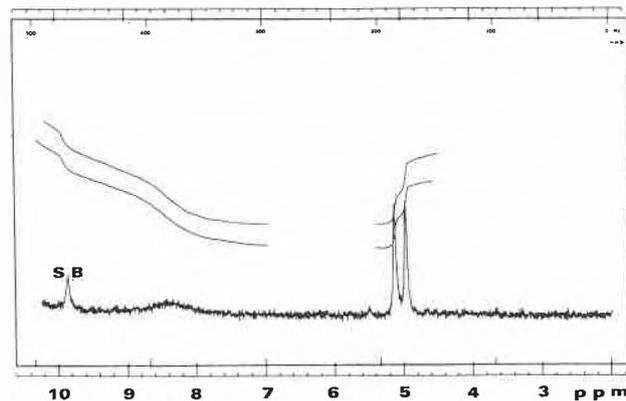


Abb. 3: Gleiche Aufnahme nach einem Monat.

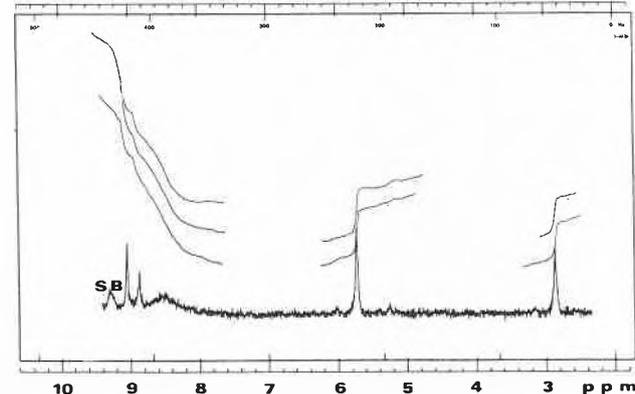


Abb. 4: Gleiche Aufnahme nach zwei Monaten.

Die Wiederholung des Versuchs unter Stickstoff in sauerstofffreier  $\text{CF}_3\text{COOH}$  zeigte, dass sich wiederum X und II bildeten, dass aber die Oxydation  $\text{X} \rightarrow \text{XI}$  ausblieb. Eine intramolekulare Hydrid-Übertragung lässt sich dadurch ausschliessen, da in diesem Fall die Bildung des 6-Hydroxymethyl-trifluoracetat (II) nicht erklärbar wäre und sich nur das 6-Methyl-7,8-dihydropterin (X) bilden würde.

### Experimenteller Teil

#### 1. Allgemeine Bemerkungen

Die Massenspektren wurden auf einem Varian MAT-112-S Massenspektrometer (70 eV), die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren auf einem Varian A-60 (60 MHz) in  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (interner Standard: Tetramethylsilan) und die  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren auf einem Varian XL-100-12 (25,14 MHz) in verdünnter NaOD resp. verdünnter DCl oder in  $\text{D}_2\text{O}$  (interner Standard: Dioxan) aufgenommen. Abkürzungen: s = Singulett, m = Multiplett, br = breit.

#### 2. 6-Hydroxymethyl-pterin (XII)

Wurde nach [6] hergestellt.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: 9,14 (s, H-C(7)); 8,7 (br s, 2H-N(2')); 5,29 (s, 2H-C(1')). Massenspektrum, m/e (rel. %): 193( $\text{M}^+$ ; 75); 177(90); 164(100); 147(23); 136(8); 119(16); 94(9); 69(11).

#### 3. 6-Hydroxymethyl-pterin-trifluoracetat (II)

Das Pterin XII wurde in  $\text{CF}_3\text{COOH}$  gelöst und während 24 Std. bei  $22^\circ$  stehen gelassen. Die Lösung wurde filtriert und mit Aether bis zur ersten, bleibenden Trübung versetzt. Nach mehrstündigem Abkühlen wurde der farblose Niederschlag abzentrifugiert und getrocknet (0,05 Torr,  $22^\circ$ , 12 Std.).  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: 9,10 (s, H-C(7)); 8,73 (br s, 2H-N(2')); 5,75 (s, 2H-C(1')); Massenspektrum: 289( $\text{M}^+$ ; 0,6); 192(1,3); 177(0,8); 97(4); 95(3); 69(96); 50(51); 49(21); 44(100).

$\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_5\text{O}_3\text{F}_3$  Ber. C 37,38 H 2,10 N 24,22 F 19,71 %  
(289,18) Gef. 37,94 2,84 24,63 20,95 %

#### 4. (6RS)-6-Hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (XIII)

Die Substanz, schon von Shiota et al. erhalten [8], wurde aus 200 mg XII nach dem Verfahren [9] synthetisiert; 240 mg XIII wurden als Hydrochlorid erhalten (86%).  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (3 N DCl): 4,8-4,03 (m, H-C(6), H-C(7), 2H-C(1')).  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (3N NaOD): 167,1 C(4); 158,0 C(2); 151,6 C(8a); 101,9 C(4a); 63,5 C(1'); 52,2 C(6); 43,3 C(7). Massenspektrum: 197( $\text{M}^+$ ; 34); 177(13); 166(100); 149(21); 124(12); 107(18); 96(17); 69(14).

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$  Ber. C 31,12 H 4,86 N 25,93 Cl 26,25 %  
(270,16) Gef. 31,13 5,16 25,26 24,86 %

#### 5. 6-Hydroxymethyl-7,8-dihydropterin (VIII)

a) VIII wurde nach [6] und [7] hergestellt. Die Substanz fällt als Sulfite-Addukt VIII. $\text{SO}_2$  aus.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 1): 8,23 (br s, 2H-N(2')); 5,09 (s, 2H-C(1')); 4,89 (s, 2H-C(7)).  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ): 171,6 C(4); 155,7 C(2); 153,5 C(8a); 151,3 C(6); 93,8 C(4a); 62,7 C(1') 45,0 C(7). Massenspektrum: 177( $\text{M}^+$ -18, 100); 164(12); 150 (17); 136(13); 122(14); 108(16); 80(12). Zur Analyse wurde das Sulfite-Addukt (VIII. $\text{SO}_2$ ) in heisser 6N HCl gelöst und anschliessend mit Acetonitril bis zur ersten Trübung versetzt. Nach der Abkühlung wurde der gebildete Niederschlag abzentrifugiert und getrocknet (0,05 Torr,  $22^\circ$ , 12 Std.). Das so erhaltene Dihydrochlorid wurde bis zur Gewichtskonstanz an der Luft stehen gelassen.

$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  Ber. 27,64 H 4,98 N 23,03 Cl 23,31 %  
(304,16) Gef. 28,72 4,99 23,63 23,52 %

b) Durch Oxydation von 6-Hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (XIII). In 1 ml Wasser wurden 100 mg XIII.2HCl gelöst und mit

25 ml Diäthylamin versetzt. Durch die Lösung wurde während einer Stunde Luft geblasen, bis sich kein Niederschlag mehr bildete. Der orange Festkörper wurde abzentrifugiert, mit Diäthylamin und Äther gewaschen und getrocknet. Das Aminalsalz wurde in heisser 6 N HCl gelöst, mit Acetonitril bis zur bleibenden Trübung versetzt und anschliessend abgekühlt. Der farblose Niederschlag wurde mit Aethanol und Äther gewaschen und getrocknet. Das Aminalsalz wurde in heisser 6 N HCl gelöst, mit Acetonitril bis zur bleibenden Trübung versetzt und anschliessend abgekühlt. Der farblose Niederschlag wurde mit Aethanol und Äther gewaschen und getrocknet (0,05 Torr, 50°, 12 Std.), 55 mg (57%). Das durch Oxydation erhaltene VIII.2HCl ist mit dem unter a) erhaltenen Produkt identisch.

### Verdankung

Wir danken den Herren Dres H. Egli, R. Hollenstein, T. Jenny, Herrn E. Vonbank (Abteilung Prof. Dr. W. von Philipsborn) für die Aufnahme der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren, Frau A. Lorenzi und Herrn

N. Bild (Abteilung Prof. Dr. M. Hesse) für die Aufnahme der Massenspektren sowie Herrn H. Frohofer, Leiter der Mikroanalytischen Abteilung, für die Ausführung der Elementaranalysen.

### Literaturverzeichnis

- 1 82. Mitteilung: S.N. Ganguly und M. Viscontini: *Helv. Chim. Acta* 67, 166 (1984).
- 2 M. Viscontini und G. Nasini: *Helv. Chim. Acta* 48, 452 (1965).
- 3 B. Schircks, J.H. Bieri und M. Viscontini: *Helv. Chim. Acta* 61, 2731 (1978).
- 4 W. Pfeleiderer und H. Zondler: *Chem. Ber.* 99, 3008 (1966); M. Viscontini, M. Frater-Schroeder und M. Argenti: *Helv. Chim. Acta* 54, 811 (1971).
- 5 A.N. Ganguly, P.K. Sengupta, J.H. Bieri und M. Viscontini: *Helv. Chim. Acta* 63, 1754 (1980).
- 6 M. Viscontini und Y. Furuta: *Helv. Chim. Acta* 56, 1710 (1973).
- 7 S. Futtermann: *J. Biol. Chem.* 228, 1031 (1957).
- 8 S. Shiota: *Arch. Bioch. Biophys.* 80, 155 (1959).
- 9 A. Bobst und M. Viscontini: *Helv. Chim. Acta* 49, 875 (1966).

## Anwendung der selektiven Amidspaltung zur Racematspaltung von Aminosäuren\*

Friedrich Stierli\*\*, Daniel Obrecht\*\*\* und Heinz Heimgartner\*\*\*\*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

### Abstract

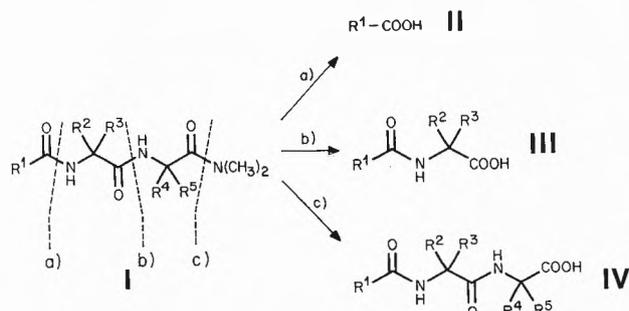
A selective amide cleavage of dipeptide derivatives has been used for the resolution of N-acetylated  $\alpha,\alpha$ -disubstituted amino acids 3, prepared via the routes in Scheme 2. Condensation of the racemic amino acids with (S)-Phe-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> gave the diastereomeric dipeptides 10 and 10' (Scheme 3), which were separated by flash-chromatography. Selective cleavage of the peptide bond yielded the enantiomeric amino acid derivatives 3/3' and 11/11', respectively.

Seit einiger Zeit beschäftigen wir uns mit Untersuchungen, welche die Verwendung von 3-Amino-2H-azirinen als Aminosäure-Äquivalente beim Aufbau von linearen und cyclischen Verbindungen zum Ziele haben (vgl. [1-4]). Dabei stellte sich das Problem, die terminale Amidfunktion in Verbindungen vom Typ I selektiv zu spalten (selektive Amidspaltung) und in andere Carbonsäurefunktionen, z.B. in eine Carboxyl-, Ester- oder Thioestergruppe, zu überführen (Schema 1).

Die selektive Umfunktionalisierung der Dimethylamide I in die Carbonsäuren IV (Spaltung c)) wurde bei der Behandlung mit HCl-Gas in wässrigem Acetonitril bei ca. 70°C erreicht, sofern es sich bei den Substituenten R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> um Alkylreste handelte [1,2,5]. Dabei spielt die Art der Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> offenbar keine wesentliche Rolle. Als Zwischenprodukt der Reaktion traten 2-Oxazolin-5-one (Azlactone) auf.

Ebenfalls eine selektive Amidspaltung wurde beobachtet, wenn Verbindungen vom Typ I mit R<sup>2</sup> und R<sup>5</sup> = H, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> = Alkyl oder Phenyl mit einer 13proz. HBr-Lösung in mit Wasser gesättigtem Nitro-

Schema 1:



\* Vorläufige Mitteilung, eingegangen am 1. November, 1984.

\*\* Teil der geplanten Dissertation von F.S., Universität Zürich.

\*\*\* Teil der Dissertation von D.O., Universität Zürich 1983.

\*\*\*\* Korrespondenzadressat: PD Dr. H. Heimgartner

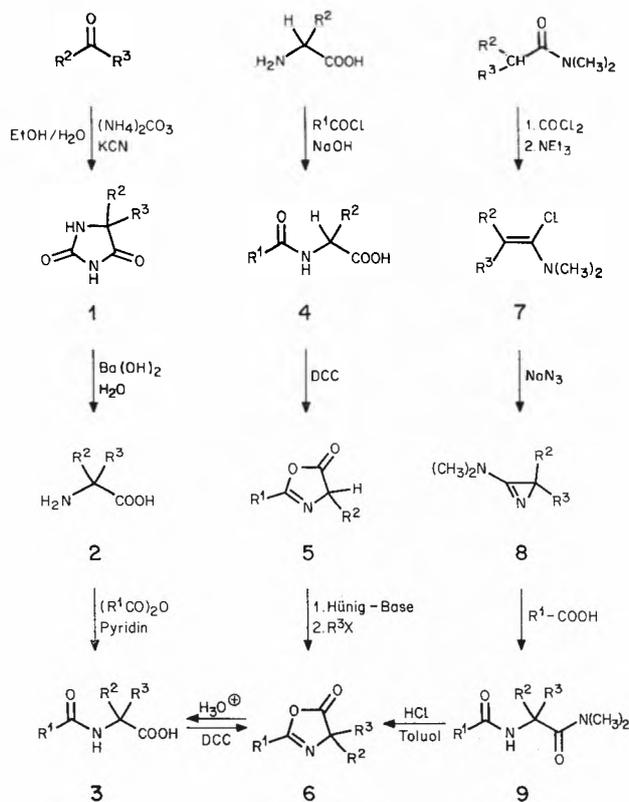
methan bei 65-70°C behandelt wurden. In diesen Fällen wurde jedoch die mittlere Amidbindung gespalten (Spaltung b)) [6]. Auch diese Reaktion verlief über 2-Oxazolin-5-one als Zwischenprodukte.

Die Spaltung vom Typ a), die nicht via die Bildung von 2-Oxazolin-5-onen erfolgen kann, wurde unter den erwähnten Reaktionsbedingungen nur für den Fall beobachtet, dass es sich bei R<sup>2</sup> - R<sup>5</sup> um H handelt.

Der Nutzen der nachstehend beschriebenen Anwendung der selektiven Amidspaltung vom Typ b) zur Racematspaltung von Aminosäuren, die sich wie erwähnt besonders für  $\alpha,\alpha$ -disubstituierte Aminosäuren\* eignet, ist von einer Reihe von Bedingungen abhängig:

1. Die Kopplung der racemischen Aminosäure mit dem chiralen Hilfsstoff muss einfach durchzuführen sein und mit guten Ausbeuten verlaufen.
2. Die gebildeten diastereomeren Di- oder Tripeptide müssen leicht zu trennen sein. Dies setzt in der Regel eine starke konformative Fixierung des Peptids voraus.
3. Nach der Trennung der Diastereomeren muss die

Schema 2:



\*  $\alpha,\alpha$ -Disubstituierte Aminosäuren, deren bekanntester Vertreter wohl  $\alpha$ -Methyldopa ist, gewinnen als Enzymhemmer zunehmend an Bedeutung (vgl. z.B. [7]). Einige Vertreter kommen auch natürlich vor (z.B.  $\alpha$ -Aminoisobuttersäure (Aib) in Alamethicin und in Chlamydocin [8]).

Spaltung in die gewünschte Aminosäure und den chiralen Hilfsstoff glatt verlaufen, wobei letzterer in unveränderter Form zurückisoliert werden sollte.

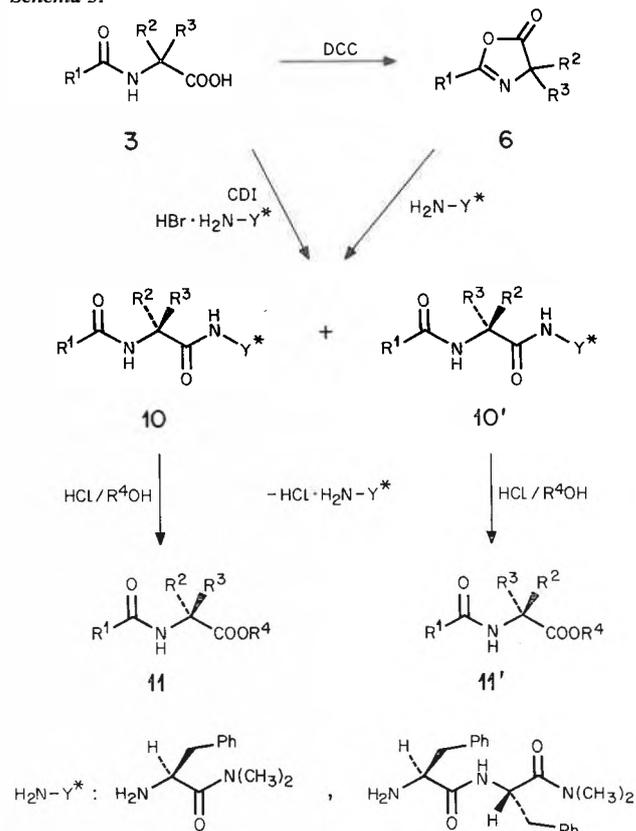
### Synthese der racemischen Aminosäuren

Für die Synthese der in Tabelle 1 aufgeführten  $\alpha,\alpha$ -disubstituierten N-Acylaminosäuren sind die in Schema 2 skizzierten Reaktionen via Hydantoine 1 (Methode A; vgl. z.B. [9]), via Azlactone 5 (Methode B; vgl. z.B. [10]) oder via 3-Amino-2H-azirine 8 (Methode C; vgl. z.B. [6, 11]) verwendet worden.

### Racematspaltung der Aminosäuren via diastereomere Dipeptide bzw. Tripeptide

Das in Schema 3 formulierte Prinzip der Racematspaltung von Aminosäuren beruht auf der guten Zugänglichkeit, der einfachen Trennung und der Möglichkeit zur selektiven Spaltung diastereomerer Dipeptide. Als chirale Hilfsstoffe H<sub>2</sub>N-Y\* wurden (S)-Phe-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und (S)-Phe-(S)-Phe-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> verwendet\*\*); die Kopplung mit den acylierten racemischen Aminosäuren 3 erfolgte mit Hilfe der klassischen Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)- und Carbonyldiimidazol (CDI)-Methode ([13] bzw. [14]). Die auf diese Weise synthetisierten Di- (bzw. Tri-)peptide vom Typ 10 sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Schema 3:



\*\* (S)-Phenylalanin ist bei Racematspaltungen schon früher als chiraler Hilfsstoff eingesetzt worden [12].

Tabelle 1: Synthetisierte racemische Aminosäuren und diastereomere Tri- bzw. Dipeptide

N-Acyl-Aminosäure <b>3</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Synthesemethode	Ausbeute (%)	chiraler Hilfsstoff	Ausbeute an Peptid <b>10</b> (%)
<b>a</b>	Ph	Ph	CH <sub>3</sub>	B	59 <sup>a)</sup>	Phe-Phe-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	89 <sup>b)</sup>
<b>b</b>	Ph	Ph	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	B	63 <sup>a)</sup>	Phe-Phe-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	95 <sup>b)</sup>
<b>c</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	B	55 <sup>a)</sup>	Phe-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	94 <sup>b)</sup>
<b>d</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	CH=CH <sub>2</sub>	C	43 <sup>a)c)</sup>	Phe-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	94 <sup>b)</sup>
<b>e</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	A	62	Phe-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	91 <sup>d)</sup>
<b>f</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	A	49	Phe-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	32 <sup>d)</sup>
<b>g</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	A	58	Phe-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	87 <sup>d)</sup>
<b>h</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C	58 <sup>c)</sup>	Phe-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	37 <sup>d)</sup>
<b>i</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> Ph	A	60	Phe-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	94 <sup>d)</sup>
<b>k</b>	CH <sub>2</sub> Ph	H	CH <sub>2</sub> Ph			Phe-Phe-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	92 <sup>d)</sup>
<b>l</b>	CH <sub>3</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			Phe-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	92 <sup>d)</sup>

a) Ausbeute an Azlacton **6**.b) Ausbeute an Dipeptid **10** bezogen auf eingesetztes Azlacton **6**.c) Ausbeute bezogen auf eingesetztes Aminoazirin **8**.d) Ausbeute an Dipeptid **10** bezogen auf eingesetzte Aminosäure **3**.

Die Diastereomerenpaare der auf diese Weise erhaltenen Dipeptide **10** wurden mittels «Flash-Chromatographie» [15] an Kieselgel mit Äther/2-Propanol aufgetrennt. Die Gesamtausbeuten für beide Diastereomeren lagen jeweils bei ca. 80% (Tabelle 2); die Diastereomerenreinheit der einzelnen Fraktionen wurde mittels HPLC (Lichrosorb Si 60, 5 µm; Äther/Äthanol 93/7) bestimmt. So fielen z.B. die beiden Diastereomeren **10f** ( $[\alpha]_D^{CHCl_3} = +19,9^\circ$ ,  $R_f(\text{Äther}/2\text{-Propanol } 4/1) = 0,36$ ) und **10f'** ( $[\alpha]_D^{CHCl_3} = +22,6^\circ$ ,  $R_f = 0,26$ ) in Ausbeuten von 38 bzw. 35% an; **10g** ( $[\alpha]_D^{CHCl_3} = +33,5^\circ$ ;  $R_f = 0,30$ ) und **10g'** ( $[\alpha]_D^{CHCl_3} = +37,0^\circ$ ;  $R_f = 0,24$ ) wurden in 36 bzw. 25% Ausbeute erhalten.

Die Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe H<sub>2</sub>N-Y\* erfolgte mittels selektiver Amidspaltung (Schema 4). Dazu wurde beispielsweise 1 mmol **10f** in ca. 5 ml Methanol gelöst und während 4 Min. getrocknetes HCl-Gas so durch die Lösung geleitet, dass sich diese zum Sieden erhitzte. Anschliessend wurde 90 Min. bei

ca. 90°C gerührt, das Lösungsmittel abdestilliert und der ölige Rückstand 3 × mit Wasser/Äther ausgeschüttelt. Nach dem Eindampfen der vereinigten Ätherphasen wurde der Methylester **11f**, N-Acetyl-α-(t-butyl)-alaninmethylester mit einem  $[\alpha]_D^{CHCl_3}$  von -11,3° in 92% Ausbeute erhalten.

Tabelle 2: Ausbeuten und  $[\alpha]_D$ -Werte der diastereomeren Peptide **10** und der enantiomeren N-Acylaminosäuren **3**, -ester **11** bzw. Azlactone **6**.

Epimere Peptide	Ausbeute (%)	R <sub>f</sub> -Werte	$[\alpha]_D^{CHCl_3}$	Produkt nach Spaltung	Ausbeute (%)	$[\alpha]_D^{CHCl_3}$
<b>10a</b>	30	0,18 <sup>a)</sup>	+23,8°	<b>3a</b>	93	-52°
<b>10a'</b>	42	0,10	-4,5°	<b>3a'</b>	92	+49°
<b>10b</b>	43	0,22 <sup>a)</sup>	+14,1°	<b>6b</b>	94	-87,3°
<b>10b'</b>	41	0,16	-34,8°	<b>6b'</b>	92	+83,7°
<b>10c</b>	42	0,23 <sup>a)</sup>	+7,0°	<b>6c</b>	89	+86,1°
<b>10c'</b>	40	0,16	+1,7°	<b>6c'</b>	85	-71,2°
<b>10e</b>	41	0,43 <sup>b)</sup>	+12,0°	<b>3e</b>	85	-60,4 <sup>c)</sup>
<b>10e'</b>	39	0,32	+36,3°	<b>3e'</b>	90	+58,4 <sup>c)</sup>
<b>10f</b>	38	0,36 <sup>b)</sup>	+19,9°	<b>11f</b>	92	(-11,3°) <sup>d)</sup>
<b>10f'</b>	35	0,26	+22,6°	<b>11f'</b>	92	(+10,8°) <sup>d)</sup>
<b>10g</b>	36	0,30 <sup>b)</sup>	+33,5°	<b>11g</b>	95	Öl
<b>10g'</b>	25	0,24	+37,0°	<b>11g'</b>	88	Öl
<b>10k</b>	40	0,27 <sup>a)</sup>	+10,6°	<b>3k</b>	80	+30,1 <sup>e)</sup>
<b>10k'</b>	39	0,15	+17,6°	<b>3k'</b>	78	-29,9 <sup>e)</sup>
<b>10l</b>	45	0,46 <sup>b)</sup>	-4,3°	<b>3l</b>	94	-20,4 <sup>f)</sup>
<b>10l'</b>	42	0,33	+50,0°	<b>3l'</b>	91	+19,8 <sup>f)</sup>

a) Kieselgel; Äther/2-Propanol 98/2.

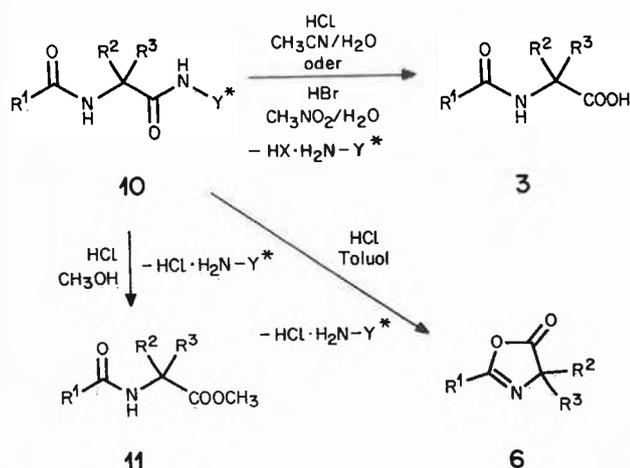
b) Kieselgel; Äther/2-Propanol 4/1.

c)  $[\alpha]_D$ -Wert in Methanol.

d) Diese Methylester konnten bis jetzt nicht umkristallisiert werden.

e)  $[\alpha]_D$ -Wert in Äthanol (vgl. [16]:  $[\alpha]_D = +30,1^\circ$  bzw.  $-29,9^\circ$ ).f)  $[\alpha]_D$ -Wert in Wasser (vgl. [17]:  $[\alpha]_D = -20,08^\circ$  bzw.  $+20,05^\circ$ ).

Schema 4:



In analoger Weise wie die Methylester **11** sind durch selektive Amidspaltung auch die entsprechenden acetylierten Aminosäuren **3** zugänglich, indem die Abspaltung von  $H_2N-Y^*$  durch Behandlung mit HCl in wässrigem Acetonitril oder mit HBr in wässrigem Nitromethan erfolgt (Schema 4). Bei der Behandlung der Dipeptide **10** mit HCl in Toluol, d.h. in Abwesenheit eines Nucleophils, werden im Falle von  $R^2 = R^3 \neq H$  die entsprechenden optisch aktiven Azlactone vom Typ **6** isoliert (Schema 4). Einige der bisher erhaltenen Resultate sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Institutes für die Aufnahme von Spektren. Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, dem Stipendienfonds der Basler Chemischen Industrie und der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, danken wir für finanzielle Unterstützung.

#### Literaturverzeichnis

- 1 D. Obrecht: «3-Amino-2H-azirine als Aminosäure-Äquivalente in der Organischen Synthese», Dissertation Universität Zürich 1983.
- 2 D. Obrecht und H. Heimgartner: *Tetrahedron Lett.* **24**, 1921 (1983).
- 3 D. Obrecht und H. Heimgartner: *Helv. Chim. Acta* **67**, 526 (1984).

- 4 H. Heimgartner: *Israel J. Chem.*, im Druck.
- 5 D. Obrecht und H. Heimgartner: *Helv. Chim. Acta* **64**, 482 (1981).
- 6 D. Obrecht und H. Heimgartner: *Chimia* **36**, 78 (1982).
- 7 E.W. Tristram, J. ten Broeke, D.F. Reinhold, M. Sletzing und D.E. Williams: *J. Org. Chem.* **29**, 2053 (1964); K. Achiwa und S. Yamada: *Chem. Pharm. Bull.* **14**, 537 (1966); A.H. El Masry, S.E. El Masry, L.E. Hare und R.E. Counsell: *J. Med. Chem.* **18**, 16 (1975).
- 8 J.W. Payne, R. Jakes und B.S. Hartley: *Biochem. J.* **117**, 757 (1970); A. Closse und R. Huguenin: *Helv. Chim. Acta* **57**, 533 (1974).
- 9 E. Ware: *Chem. Rev.* **46**, 403 (1950); L.H. Goodson, I.L. Honigberg, J.J. Lehman und W.H. Burton: *J. Org. Chem.* **25**, 1920 (1960).
- 10 B. Kübel, P. Gruber, R. Hurnaus und W. Steglich: *Chem. Ber.* **112**, 128 (1979).
- 11 P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Hoet und L. Ghozez: *Tetrahedron* **30**, 3737 (1974).
- 12 L.R. Croft: «Handbook of Protein Sequences», Suppl. A, Joyson-Bruvers, Oxford 1974; J. Bridgen: *Sci. Tools* **24**, 1 (1977); vgl. auch T. Shiraiwa, A. Ikawa, K. Sakaguchi und H. Kurokawa: *Chem. Lett.* **1984**, 113.
- 13 J.C. Sheehan und G.P. Hess: *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 1067 (1955).
- 14 R. Paul und G.W. Anderson: *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 4596 (1960); H.A. Staab: *Angew. Chem.* **74**, 407 (1962).
- 15 W.C. Still, M. Kahn und A. Mitra: *J. Org. Chem.* **43**, 2923 (1978).
- 16 N. Lustig, H. Spiegelstein-Klarfeld, E. Schneider und N. Lichtenstein: *Israel J. Chem.* **12**, 757 (1974).
- 17 L.R. Overby und A.W. Ingersoll: *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 3363 (1951).

## Kristallstruktur eines N-Acetyl- $\alpha$ -cyclopropalanyl-phenylalanin-dimethylamids; Konfigurationsbestimmung der $\alpha, \alpha$ -disubstituierten Aminosäure\*

Friedrich Stierli\*\*, Roland Prewo, Jost H. Bieri und Heinz Heimgartner\*\*\*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

#### Abstract

The structure and configuration of N-acetyl-(S)- $\alpha$ -cyclopropylalanyl-(S)-phenylalanin-dimethylamid (**3'**), prepared by condensation of racemic N-acetyl- $\alpha$ -cyclopropylalanin (**1**) and (S)-phenylalanin-dimethylamide (**2**, Scheme 1) and separation of the diastereomers, have been determined by X-ray crystallography.

In der voranstehenden Arbeit [1] ist gezeigt worden, dass N-acylierte, diastereomere Dipeptid-Derivate vom Typ **3**, die leicht aus dem Racemat der acylierten Aminosäure **1** und (S)-Phenylalanindimethylamid (**2**) herzustellen sind, durch chromatographische Verfahren bequem getrennt werden können. Bei der Kondensation des N-Acetylderivates des  $\alpha$ -Cyclopropylalanins (**1**) mit **2** wurde z.B. mit der CDI-Methode

[**2**] in 87% Ausbeute ein Gemisch der diastereomeren N-Acetyl-( $\alpha$ -cyclopropyl)-Ala-(S)-Phe-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> **3** und **3'** gebildet (Schema 1). Die Trennung der Diastereomeren mittels «Flash-Chromatographie» [3] lieferte **3** ( $[\alpha]_D^{25} = +33,5^\circ$ ) und **3'** ( $[\alpha]_D^{25} = +37,0^\circ$ ) in 36 bzw. 25% Ausbeute. Die selektive Amidspaltung von **3** und **3'** mit HCl-Gas in Methanol (vgl. [1]) führte in 95 bzw. 88% Ausbeute zu den enantiomeren, öligen Methylestern **4** und **4'**. Der chirale Hilfsstoff **2** wurde dabei in Ausbeuten von ca. 80% in unveränderter Form zurückisoliert.

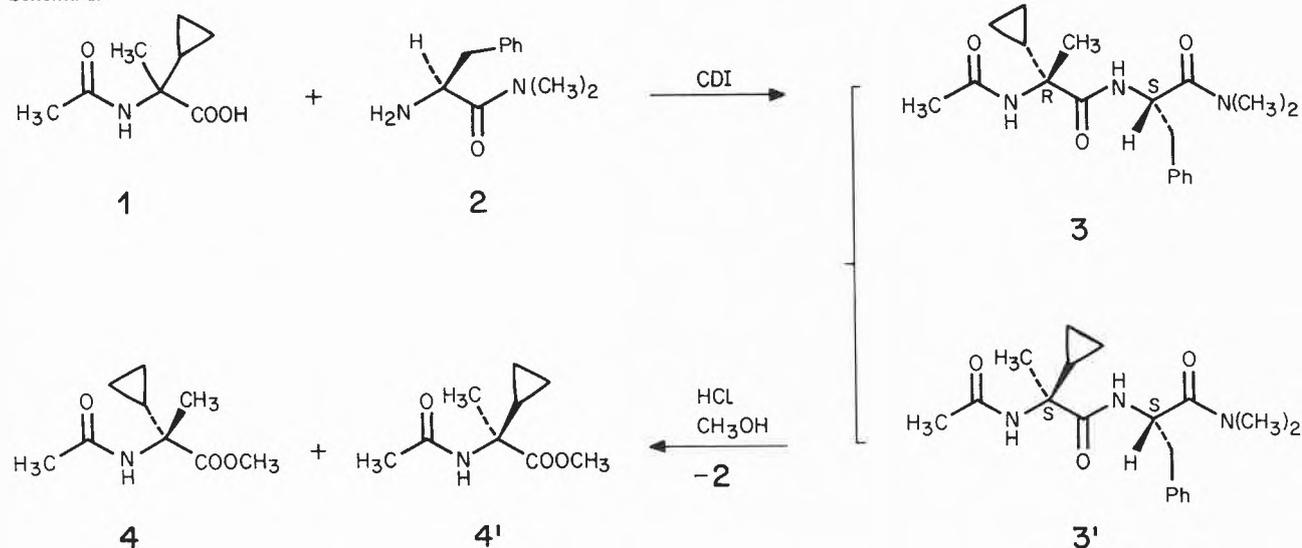
Eine Zuordnung der absoluten Konfiguration des  $\alpha$ -Cyclopropylalanins in den diastereomeren Dipeptiden **3** und **3'** wurde mit Hilfe ihrer <sup>1</sup>H-NMR-Spektren in CDCl<sub>3</sub> getroffen: Das Singulett der CH<sub>3</sub>-Gruppe an C $\alpha$  erscheint in Verbindung **3** bei 1,52 ppm, während das entsprechende Signal von **3'** bei 1,47 ppm auftritt.

\* Eingegangen am 1. November, 1984.

\*\* Teil der geplanten Dissertation von F.S., Universität Zürich.

\*\*\* Korrespondenz-Adressat: PD Dr. H. Heimgartner

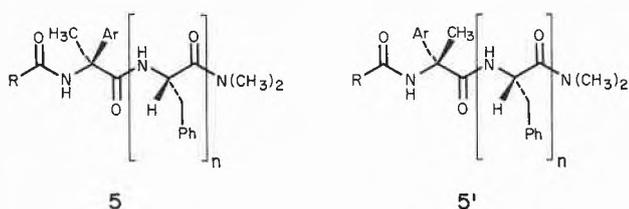
Schema 1:



Die Verschiebung der  $\text{CH}_3$ -Absorption von  $3'$  nach höherem Feld könnte auf den Anisotropieeffekt der benachbarten Benzylgruppe des (S)-Phenylalanins zurückgeführt werden. Dieser Effekt sollte beim Vorliegen der (S)-Konfiguration der  $\alpha,\alpha$ -disubstituierten Aminosäure ausgeprägter sein, da — transoide Konformation der Peptidbindung und der benachbarten Bindungen vorausgesetzt — nur dann die  $\text{CH}_3$ - und Phenylgruppe nahe beieinander liegen.

Analoge Beobachtungen bezüglich der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sind bei den in Schema 2 aufgeführten Tri- bzw. Dipeptid-Derivaten gemacht worden (für cyclische Dipeptide vgl. z.B. [4,5]).

Schema 2:



R = Ar = Ph, n = 2:	5a'	$[\alpha]_D^{\text{CHCl}_3} = -4,5^\circ$ $\delta(\text{CH}_3) = 1,83 \text{ ppm}$
	5a	$[\alpha]_D^{\text{CHCl}_3} = +23,8^\circ$ $\delta(\text{CH}_3) = 2,00 \text{ ppm}$
R = Ar = Ph, n = 1:	5b	$[\alpha]_D^{\text{CHCl}_3} = +30,7^\circ$ $\delta(\text{CH}_3) = 2,03 \text{ ppm}$
	5b'	$[\alpha]_D^{\text{CHCl}_3} = +11,1^\circ$ $\delta(\text{CH}_3) = 2,10 \text{ ppm}$
R = $\text{CH}_3$ , n = 1:	5c	$[\alpha]_D^{\text{CHCl}_3} = +12,0^\circ$
Ar = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	5c'	$\delta(\text{CH}_3) = 1,49 \text{ ppm}$ $[\alpha]_D^{\text{CHCl}_3} = +36,3^\circ$ $\delta(\text{CH}_3) = 1,51 \text{ ppm}$

Im Falle von  $5c/5c'$  führte die selektive Amidspaltung zu enantiomeren N-Acetyl- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(4-methoxyphenyl)alaninen. Dem aus  $5c$  erhaltenen Enantiomeren mit einem  $[\alpha]_D^{\text{MeOH}}$ -Wert von  $-60,4^\circ$  wurde die (S)-Konfiguration zugeschrieben, da auch (S)-N-Acetyl- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dimethoxyphenyl)alanin in Methanol einen negativen  $[\alpha]_D$ -Wert von  $-55^\circ$  aufweist [6]. Diese Zuordnung steht mit der aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Daten getroffenen in Übereinstimmung.

Um zu prüfen, ob sich die Zuordnung der Konfiguration am disubstituierten C-Atom in Dipeptiden vom Typ  $5/5'$  mit Hilfe der geringen Unterschiede in den chemischen Verschiebungen der  $\text{CH}_3$ -Gruppen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum auch auf die Verbindungen  $3/3'$  übertragen lässt, wurde die Struktur von  $3'$ , der die (S),(S)-Konfiguration zukommen müsste, mit Hilfe einer Röntgen-Kristallstrukturbestimmung bewiesen. Dazu wurden aus Methylenechlorid/Äther erhaltene Einkristalle verwendet.

#### Kristallstrukturbestimmung von $3'$ (bei ca. $-140^\circ\text{C}$ )

**Kristalldaten:** Farblose Kristalle von geringer Qualität (Schmp.  $196^\circ\text{C}$ ); triklin, Raumgruppe P1; Gitterparameter:  $a = 5,712(3)$ ,  $b = 8,538(4)$ ,  $c = 9,948(5) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 96,83(5)$ ,  $\beta = 102,27(5)$ ,  $\gamma = 98,31(4)^\circ$ ;  $V = 463,4 \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 1$ .

**Intensitätsmessungen und Strukturbestimmung\*.** Die Intensitäten von 1297 unabhängigen Reflexen wurden mit einem Nicolet R3-Vierkreisdiffraktometer mit  $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung (Graphitmonochromator) im « $\omega$ -scan»-Modus gemessen. 32 Reflexe wurden wegen ungleichen Untergrundes verworfen. Messbereich  $3^\circ < 2\theta < 46^\circ$ . Die Intensitäten der Reflexe wurden den

\* Die Koordinaten der Atome wurden dem Cambridge Crystallographic Data Center eingereicht. Weitere Angaben zur Strukturbestimmung können bei J.H.B. eingeholt werden.

üblichen Korrekturen unterworfen; auf eine Absorptionskorrektur wurde verzichtet. Die Strukturaufklärung mit direkten Methoden und die Verfeinerung erfolgte mit dem Programmsystem SHELXTL [7]. Die Lagen der H-Atome wurden berechnet. In der letzten geblockten «kleinste Quadrate-Verfeinerung» (ca. 100 Variable pro Block) wurden die schwereren Atome anisotrop verfeinert, während die H-Atome isotrope Temperaturfaktoren erhielten, die das 1,2-fache des äquivalenten isotropen Temperaturfaktors jenes Atomes betragen, an das sie jeweils gebunden sind, und ihre Koordinaten dieselben Verschiebungen erfuhren wie die ihres Nachbaratoms ( $R = 0,077$ ,  $1/w = \sigma^2(F) + 0,001 F^2$ ).

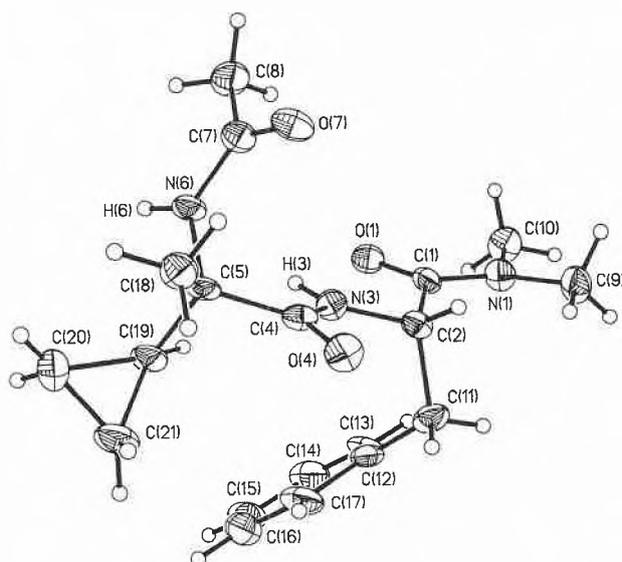


Abb. 1: Molekelzeichnung von 3'

Der den Koordinaten zugrunde gelegte Chiralitätssinn beruht auf der bekannten (S)-Konfiguration von C(2). Wie der Molekelzeichnung in der Abbildung zu ent-

nehmen ist, hat die Strukturaufklärung ergeben, dass C(5) ebenfalls (S)-Konfiguration besitzt. Die Torsionswinkel der Peptidbindungen einschliesslich der Amidgruppe weichen maximal  $18^\circ$  von 0 bzw.  $180^\circ$  ab. Erwartungsgemäss liegen die beiden Peptidbindungen in der trans-Konformation vor. H(6) geht eine intermolekulare H-Brücke zu O(4) der Nachbarmolekel ein, H(3) eine intramolekulare zu O(1).

Die Kristallstrukturbestimmung des Dipeptids 3' bestätigt somit die aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in Analogie zu den Verbindungen 5 und 5' (Schema 2) getroffene Zuordnung der Chiralität des  $\alpha$ -Cyclopropylalanins. Damit besteht die Möglichkeit, die chemische Verschiebung der C-Methylgruppe in Dipeptiden vom Typ 3 bzw. 5 für die Konfigurationsbestimmung zu verwenden. Allerdings lässt sich die postulierte räumliche Nachbarschaft der C-Methyl- und der Benzylgruppe in der Kristallstruktur nicht belegen.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, dem Stipendienfonds der Basler Chemischen Industrie und der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, für finanzielle Unterstützung.

#### Literaturverzeichnis

- 1 F. Stierli, D. Obrecht und H. Heimgartner: voranstehend, *Chimia* 38, 432
- 2 R. Paul und G.W. Anderson: *J. Am. Chem. Soc.* 82, 4596 (1960); H.A. Staab: *Angew. Chem.* 74, 407 (1962).
- 3 W.C. Still, M. Kahn und A. Mitra: *J. Org. Chem.* 43, 2933 (1978).
- 4 U. Schöllkopf, W. Hartwig, K.-H. Pospischil und H. Kehne: *Synthesis* 1981, 966; U. Schöllkopf und H.-J. Neubauer: *ibid.* 1982, 861; U. Groth, U. Schöllkopf und Y.-Ch. Chiang: *ibid.* 1982, 864.
- 5 U. Schöllkopf, H.H. Hausberg, M. Segal, U. Reiter, I. Hoppe, W. Saenger und K. Lindner: *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 27.
- 6 E.W. Tristram, J. ten Broeke, D.F. Reinhold, M. Sletzing und D.E. Williams: *J. Org. Chem.* 29, 2053 (1964).
- 7 G.M. Sheldrick: SHELXTL, Revision 4.1., Universität Göttingen, BRD, 1983.

# High Resolution Interferometric Infrared Spectroscopy of CO<sub>2</sub> and CH<sub>4</sub> Vapour at Low Temperatures Near 10 K: Collisional Cooling in Supersonic Jets and Nuclear Spin Symmetry Conservation\*

Hans-Rolf Dübal, Martin Quack\*\* and Ulrich Schmitt

Laboratorium für Physikalische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich, ETH-Zentrum, CH-8092 Zürich

## Abstract

Infrared absorption spectra of gaseous CO<sub>2</sub> near 2350 cm<sup>-1</sup> and CH<sub>4</sub> near 3030 cm<sup>-1</sup> were obtained with apodized resolutions up to 0.006 cm<sup>-1</sup> in a supersonic jet-FTIR spectrometer system. Effective rotational temperatures near 10 K were obtained. The evidence for nuclear spin symmetry conservation in the supersonic jet cooling of methane is discussed.

## 1. Introduction

The high resolution spectroscopy of polyatomic molecules in the vapour phase at low temperatures is of great importance. It allows to make use of reduced Doppler widths and the removal of rotational and vibrational hot band congestion. The latter, in particular, is a fundamental problem in the vibrational spectroscopy of polyatomic molecules [1]. The difficulty of low vapour density at low temperatures can be circumvented by using nonequilibrium conditions, for example in supersonic jet expansions. Cooling to effective temperatures below a few K has been demonstrated by the sensitive laser induced fluorescence techniques, which were the first ones to be used for this type of spectroscopy [2]. Other efforts include laser absorption spectroscopy in the UV [3] and infrared [4-6] regions, infrared emission spectroscopy [7], laser Raman spectroscopy [8] and microwave spectroscopy [9]. Because of the well known advantages of simultaneous broadband detection, it would be desirable to also develop high resolution interferometric (FTIR) techniques in the absorption and emission spectroscopy of supersonic jets. There is so far only one successful effort in supersonic jet FTIR absorption spectroscopy [10-12], at a moderate resolution of about 0.06 cm<sup>-1</sup> at most. We shall present here our first results at a resolution which is about tenfold higher. This resolution is necessary for measuring line-widths, particularly also in connection with the so far never directly measured 0 K vibrational widths [1]. High resolution is also useful whenever complicated spectra are investigated, for instance of van der Waals molecules [13] or clusters [14] formed in the supersonic expansion. Adequately high resolution is also ne-

cessary for an accurate evaluation of line strengths and state populations created by the supersonic jet expansion. It is this last point which is of particular concern for the present paper.

## 2. Experimental

Supersonic jets of CO<sub>2</sub> and CH<sub>4</sub> were produced by expansion of the gases from stagnation pressures of 1.6 and 2.0 × 10<sup>5</sup> Pa through a nozzle of 0.1 mm diameter into a vacuum chamber, in which a pressure below 0.5 Pa was maintained by a 8000 dm<sup>3</sup> s<sup>-1</sup> oil diffusion pump backed by a 100 dm<sup>3</sup> s<sup>-1</sup> roots pump and a 18 dm<sup>3</sup> s<sup>-1</sup> vane pump. The supersonic jet was crossed by a single pass transfer optics for the light beam of our BOMEM DA.002 FTIR spectrometer system, which has been described before<sup>1,17</sup>. The focussed beam had a diameter of less than 6 mm, depending upon the entrance aperture of the Michelson interferometer. The beam is detected by an InSb detector cooled to 77 K including a cooled filter for thermal radiation. The maximum resolution which could be achieved by our system corresponds to a width (FWHM) of the instrument function (apodized) of 0.004 cm<sup>-1</sup>, which was, however, not used in the present work.

## 3. Results and Discussion

### 3.1. Carbon Dioxide

Fig. 1 shows the survey spectrum of the rovibrational transitions of the asymmetric stretching fundamental of CO<sub>2</sub>. The 300 K background CO<sub>2</sub> absorption was subtracted. Only few rotational lines remain, because of a low rotational temperature of about 11 K as evidenced by the theoretical spectrum in the upper part of the figure, which assumes a Boltzmann distribution of rotational states at this temperature. The insert in the figure shows the R(2) line with a width (FWHM) of 0.0075 cm<sup>-1</sup>. The instrument function was measured to be 0.006 cm<sup>-1</sup>, which gives a Doppler width of about 0.004 cm<sup>-1</sup> for the CO<sub>2</sub> absorption. This is in agreement with the expected fairly large Doppler broadening (about as at 300 K) for the particular experimental arrangement used here. The resolution is thus adequate for measuring line strengths and relative state populations. We find small deviations from a Boltzmann distribution law for the rotational states. Previous emission spectra from jet cooled CO<sub>2</sub> gave higher temperatures and large deviations from Boltzmann distributions. These spectra were, however, taken at a resolution of 0.1 cm<sup>-1</sup> only [7]. In any case,

\* Received November 3, 1984.

\*\* Author to whom correspondence may be addressed:  
Prof. Dr. M. Quack

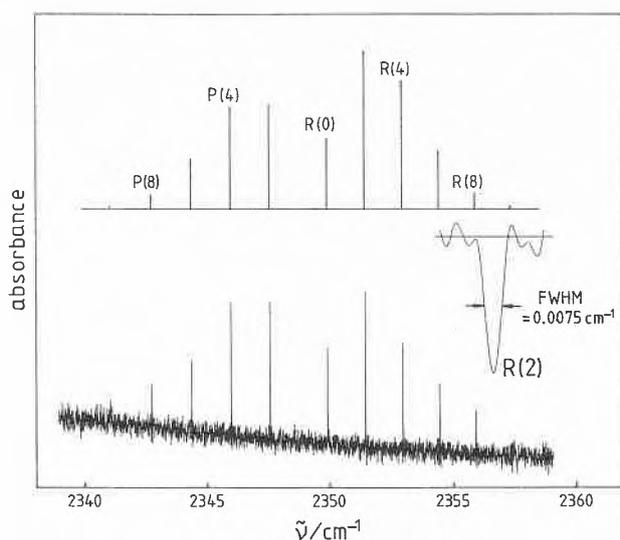


Fig. 1: Low temperature spectrum of  $\text{CO}_2$ . Upper part: theoretical, assuming a Boltzmann distribution at 11 K, lower part: experimental high resolution FTIR spectrum.

our data indicate a fair degree of thermalization with some smaller deviations from a rotational Boltzmann distribution. The situation is different for methane.

### 3.2. Methane

Rotational relaxation in methane is different from the one in  $\text{CO}_2$  because of approximate nuclear spin symmetry conservation in collisions greatly restricting the possible pathways for rotational relaxation [15]. Whereas bulk experiments indicate that this selection rule is relaxed on long time scales, there is some evidence from inelastic collision experiments with cooled beams for this selection rule under these latter conditions [16]. The nuclear spin functions in the molecular symmetry group are  $^5A_1^+$ ,  $^3F_2^+$ ,  $^1E^+$  which combine with the rovibronic functions to give Pauli-allowed states of the three «nuclear spin isomers». Two extreme assumptions are possible: (i) The spin isomers equilibrate during expansion. (ii) Nuclear spin symmetry conservation holds and the room temperature ratio for the three isomers, which corresponds to the regular representation of the rovibronic states [15], is frozen out at low temperatures. Fig. 2 shows the experimental result for the two strongest lines R(0) and R(1) in the R-branch. They are of about equal strength, whereas all other lines are much weaker. This is consistent with nuclear spin symmetry conservation and inconsistent with an appreciable amount of equilibration of the nuclear spin isomers during expansion. From the weaker lines, we estimate individual, effective rotational temperatures for each iso-

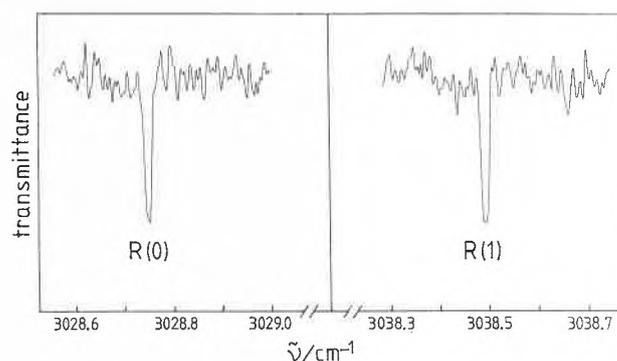


Fig. 2: R(0) and R(1) branch lines of  $\text{CH}_4$  stretching absorption. The linewidths are larger than the experimental instrument bandwidths.

mer to be about 12 K, with a small 300 K background contribution, which is almost vanishing for the smallest aperture sizes. A more detailed evaluation of the data will be presented elsewhere.

### Acknowledgement

The design of our apparatus has profited from discussions with *M. Faubel*, *J. Reuss* and *H. van den Bergh* and was skillfully realized by *E. Peyer*. Our work is financially supported by the Swiss National Foundation for Scientific Research.

### References

- 1 *K. von Puttkamer, H.R. Dübal* and *M. Quack*: Faraday Disc. Chem. Soc. 75, 197, 263 (1983).
- 2 *R.E. Smalley, L. Wharton* and *D.H. Levy*: Acc. Chem. Res. 10, 139 (1977).
- 3 *A. Amirav, U. Even* and *J. Jortner*: Chem. Phys. Lett. 83, 1 (1981); *R.J. Hemley, D.G. Leopold, V. Vaida* and *J.L. Roebber*: J. Phys. Chem. 85, 134 (1981).
- 4 *T.E. Gough, R.E. Miller* and *G. Scoles*: Appl. Phys. Lett. 30, 338 (1977).
- 5 *Y. Mizugai, H. Kuze, H. Jones* and *M. Takami*: Appl. Phys. B 32, 43 (1983).
- 6 *K. Veeken* and *J. Reuss*: Appl. Phys. B 34, 149 (1984).
- 7 *S.P. Venkateshan, S.B. Ryal* and *J.B. Fenn*: J. Chem. Phys. 77, 2599 (1982).
- 8 *W. Knippers, G. Luijks, S. Stolte* and *J. Reuss*: Chem. Phys. Lett. 109, 532 (1984).
- 9 *H.S. Zivi, A. Bauder* and *Hs. H. Günthard*: Chem. Phys. Lett. 83, 469 (1981).
- 10 *D.L. Snavelly, S.D. Colson* and *K.B. Wiberg*: J. Chem. Phys. 74, 6975 (1981).
- 11 *D.L. Snavelly, K.B. Wiberg* and *S.D. Colson*: Chem. Phys. Lett. 96, 319 (1983).
- 12 *D.L. Snavelly, V.A. Walters, S.D. Colson* and *K.B. Wiberg*: Chem. Phys. Lett. 103, 423 (1984).
- 13 *T.E. Gough* and *R.E. Miller*: Chem. Phys. Lett. 87, 280 (1982).
- 14 *M.M. Kappes, R.W. Kunz* and *E. Schumacher*: Chem. Phys. Lett. 91, 413 (1982).
- 15 *M. Quack*: Mol. Phys. 34, 477 (1977); Stud. Phys. Theor. Chem. 23, 355 (1983).
- 16 *M. Faubel, K.H. Kohl* and *J.P. Toennies*: J. Chem. Phys. 73, 2506 (1980).
- 17 *H.R. Dübal* and *M. Quack*, Chem. Phys. Lett. 90, 370 (1982).



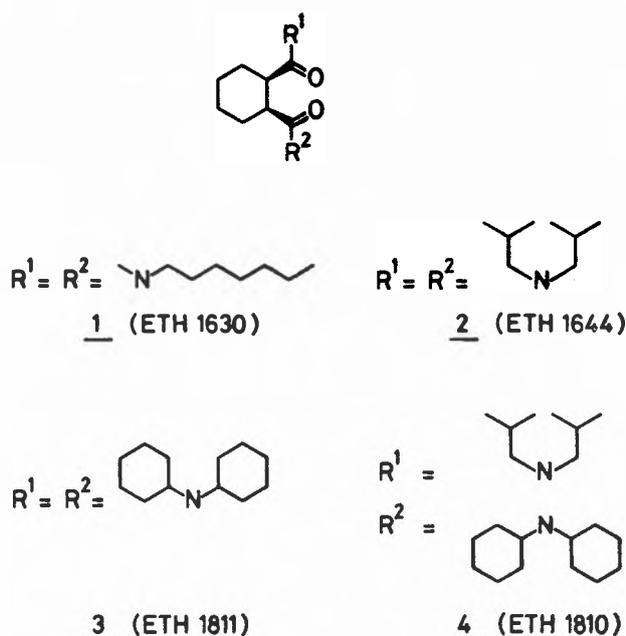


Fig. 1: Constitution of the synthetic neutral carriers discussed.

against  $Na^+$  which is present in a relatively high concentration of  $\sim 140$  mM in blood. During the search for more appropriate carriers, an interesting class of lipophilic compounds derived from cis-cyclohexane-1,2-dicarboxamide (Fig. 1) was found. A variation of the amide groups induces enormous changes in selectivities (1, 2, 3, 4 in Fig. 2 and 3). The membranes studied were composed of 1 to 1.4 wt.-% ortho-nitrophenyl-octylether (o-NPOE) and 33 wt.-% poly(vinylchloride) (PVC) (Fig. 2) and of 1 to 1.4 wt.-% carrier, 0.4 wt.-% potassium tetrakis(p-chlorophenyl) borate (KTpCIPB; about 30 mole-% in respect to the carrier), about 65.6 wt.-% o-NPOE and 33 wt.-% PVC (Fig. 3). For further experimental details see [13].

With a selectivity ( $\log K_{LiNa}^{Pot}$ ) for  $Li^+$  against  $Na^+$  of -2.3 determined by the Separate Solution Method (SSM [13,14]) and of about -2.5 by the Fixed Interference Method (at a NaCl background of 140 mM, Fig. 4), the membrane containing ligand 4 and KTpCIPB is the best known so far. Although the theoretically required selectivities in respect to  $Na^+$  and  $Ca^{2+}$  (1%

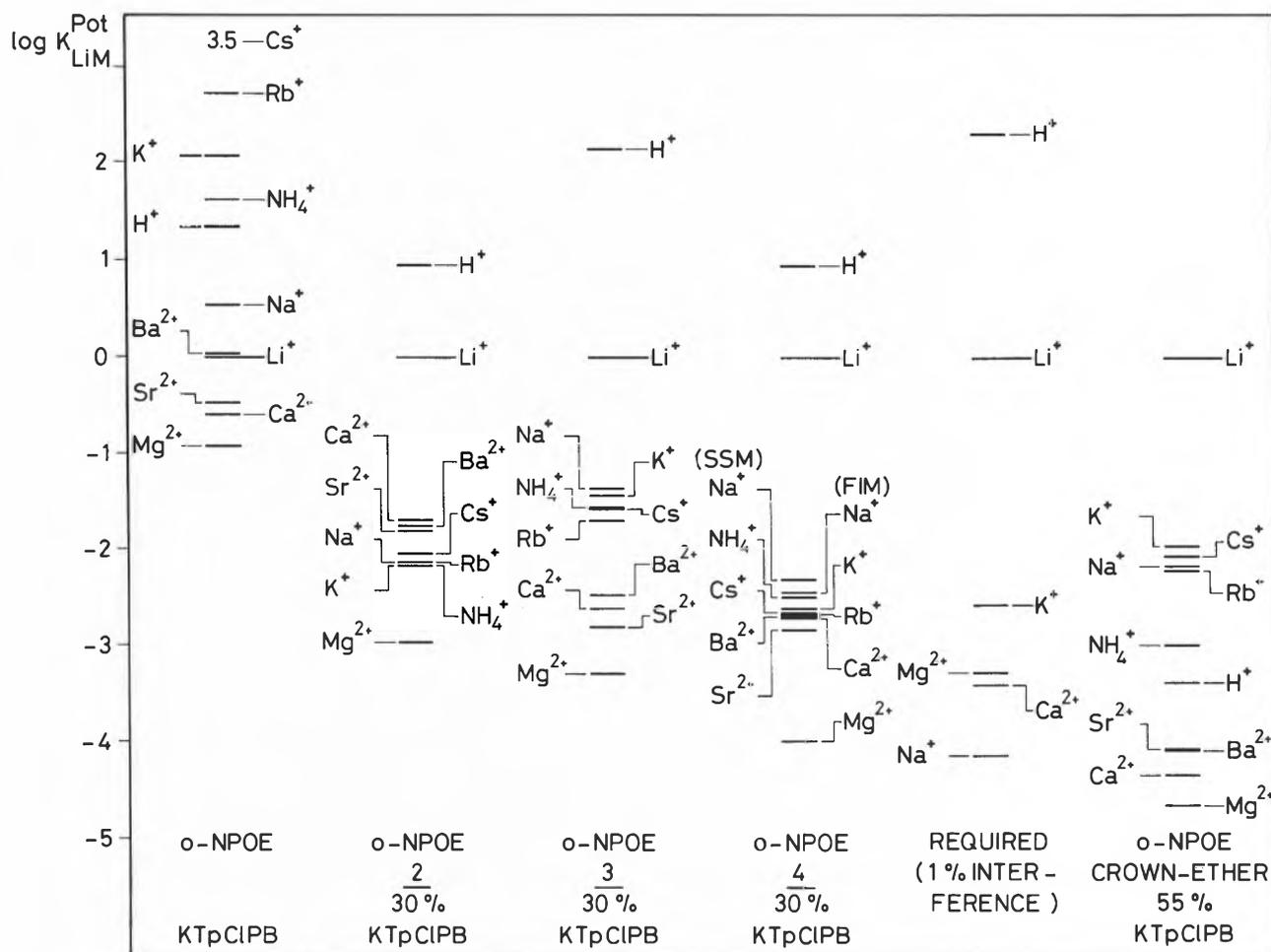


Fig. 3: Selectivity factors,  $\log K_{LiM}^{Pot}$ , for PVC-membranes with o-NPOE as plasticizer and with KTpCIPB (in mole-% of the carrier). The ligand-free membrane on the left is compared with membranes containing carrier 2, 3 and 4. Column 5: required selectivities. Column 6: selectivities induced by a crown ether compound [9]. The measurements were performed using the Separate Solution Method. In column 4 the  $\log K_{LiNa}^{Pot}$ -value determined by the Fixed Interference Method (Fig. 4) is also given ( $Na^+$  (FIM)).

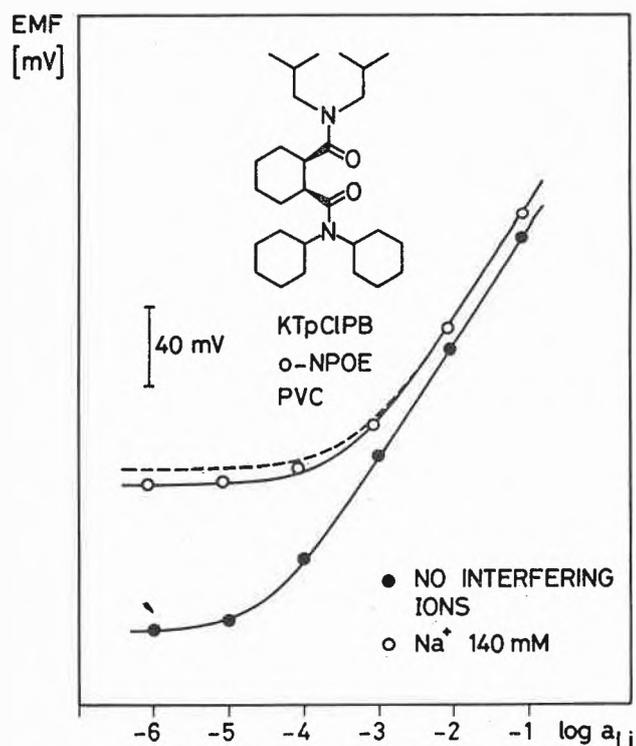


Fig. 4: EMF vs.  $\log(a_{Li})$  in LiCl solutions with no interfering ions ( $\bullet$ ) and in LiCl solutions with a constant ion background of 0.14 M NaCl ( $\circ$ ). A  $\log K_{LiNa}^{Pot}$ -value of -2.5 fits the experimental curve best. Dotted line: calculated curve with a  $\log K_{LiNa}^{Pot}$  of -2.3 as obtained from SSM-measurements (Fig. 3). PVC/o-NPOE-membrane with ligand 4 and KTpClPB.

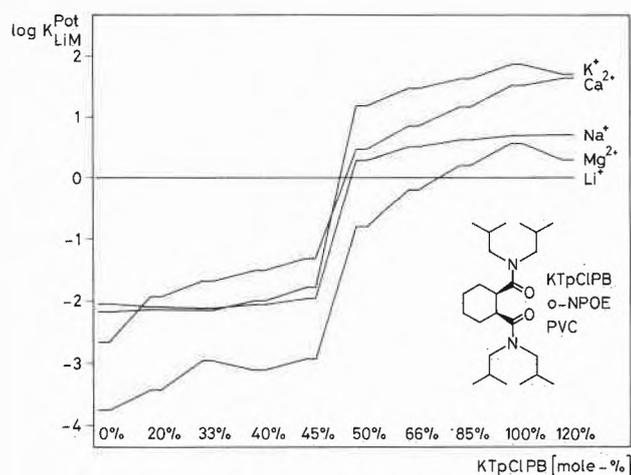


Fig. 5: Influence of KTpClPB (mole-% relative to the carrier concentration) on the selectivity factors ( $\log K_{LiM}^{Pot}$ ) of solvent polymeric membranes based on the carrier 2.

interference) are not reached, a practical application using adequate calibration solutions seems possible with sufficient accuracy, because the blood concentrations of these ions can be expected within narrow limits. The stability of the electrodes in aqueous solutions was excellent and the electrode response function had a nearly Nernstian slope of 57 mV per decade

(21°C). A recently described lipophilic crown compound [9] exhibits a high selectivity against alkaline-earth cations but rejects  $Na^+$  and  $K^+$  poorer than the carrier 4.

With ligand 2 several studies have been made to investigate the molecular structure of the  $Li^+$ -complex. Therefore, the percentage of KTpClPB in membranes containing 2 was varied from 0 to 120 mole-% relative to the carrier concentration and the resulting selectivities were measured (Fig. 5). At 50 mole-% the selectivities change drastically and finally approach the sequence of classical ion-exchanger membranes. This can be explained by the presence of an excess of borate-ions in the membrane phase. It leads further to the conclusion that a complex of two carrier molecules and one  $Li^+$ -ion is formed. The same result is obtained from NMR-studies as well as from an X-ray structure analysis which further indicates that  $Li^+$  is complexed by four oxygen atoms in a tetrahedral coordination sphere [16].

## References

- 1 M. Guggi, U. Fiedler, E. Pretsch and W. Simon: *Anal. Lett.* 8, 857 (1975).
- 2 N.N.L. Kirsch, R.J.J. Funck, E. Pretsch and W. Simon: *Helv. Chim. Acta* 60, 2326 (1977).
- 3 J.G. Schindler, G. Stork, H.-J. Strüh and W. Schäl: *Z. Anal. Chem.* 290, 45 (1978).
- 4 A.F. Zhukov, D. Erne, D. Ammann, M. Guggi, E. Pretsch and W. Simon: *Anal. Chim. Acta* 131, 117 (1981).
- 5 U. Olsher: *J. Am. Chem. Soc.* 104, 4006 (1982).
- 6 D. Erne, D. Ammann, A.F. Zhukov, F. Behm, E. Pretsch and W. Simon: *Helv. Chim. Acta* 65, 538 (1982).
- 7 K.M. Aalmo and J. Krane: *Acta Chem. Scand.* A36, 227 (1982).
- 8 A. Shanzer, D. Samuel and R. Korenstein: *J. Am. Chem. Soc.* 105, 3815 (1983).
- 9 K. Kimura, S. Kitazawa and T. Shono: *Chem. Letters*, 1984, 639.
- 10 K. Hiratani, K. Taguchi, H. Sugihara and K. Iio: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 57, 1976 (1984).
- 11 A. Amidsen and M. Schou: *Muench. Med. Wochenschr.* 117, 1417 (1975).
- 12 A. Amidsen: *Dan. Med. Bull.* 22, 277 (1975).
- 13 U. Wuthier, H.V. Pham, R. Zünd, D. Welti, R.J.J. Funck, A. Bezegh, D. Ammann, E. Pretsch and W. Simon: *Anal. Chem.* 56, 535 (1984).
- 14 G.G. Guilbault, R.A. Durst, M.S. Frant, H. Freiser, E.H. Hansen, T.S. Light, E. Pungor, G. Rechnitz, N.M. Rice, T.J. Rohm, W. Simon and J.D.R. Thomas: *Pure Appl. Chem.* 48, 127 (1976).
- 15 U. Oesch, P. Anker, D. Ammann and W. Simon: *Proceedings of the Fourth Scientific Session on Ion-Selective Electrodes*, Matrafüred, Hungary, October 8-12, 1984, in press.
- 16 M. Dobler and A. Karrer: private communication.