

4/86

CMCRCZ 15 (4), 165-220 (1986)

XHMIKA XPONIKA

NEA ΣΕΙΡΑ

CHIMIKA CHRONIKA

NEW SERIES

**AN INTERNATIONAL EDITION
OF THE ASSOCIATION OF GREEK CHEMISTS**

CHIMIKA CHRONIKA / NEW SERIES

Published by the Association of Greek Chemists

27, Kaningos Street, Athens 106 82, Greece

MANAGING COMMITTEE

Vana ANDROULAKI, George DIONYSOPOULOS, Sotirios KARVOUNIS, Georgia MARGO-MENOU-LEONIDOPOULOU, Roula SCOULICA

Ex. officio Members: Vassilis BOULIAS (Repr. Gen. Secretary of G.C.A.),

Xenophon PAPAIOANNOU (Treasurer of G.C.A.).

EDITORS - IN - CHIEF

I. DILARIS, G. MARGOMENOU-LEONIDOPOULOU

EDITORIAL ADVISORY BOARD

N. ALEXANDROU

Org. Chem., Univ. Salonica

A. ANAGNOSTOPOULOS

Inorg. Chem., Tech. Univ. Salonica

D. BOSKOU

Food Chem., Univ. Salonica

P. CATSOULACOS

Pharm. Chem., Univ. Patras

C.A. DEMOPOULOS

Biochemistry, Univ. Athens

C.E. EFSTATHIOU

Anal. Chem., Univ. Athens

A.E. EVANGELOPOULOS

Biochemistry, N.H.R.F., Athens

S. FILIANOS

Pharmacognosy, Univ. Athens

D.S. GALANOS

Food. Chem., Univ. Athens

A.G. GALINOS

Inorg. Chem., Univ. Patras

P. GEORGAKOPOULOS

Pharm. Techn., Univ. Salonica

I. GEORGATOS

Biochemistry, Univ. Salonica

M.P. GEORGIADIS

Org./Med. Chem., Agr. Univ. Athens

N. HADJICHRISTIDIS

Polymer Chem., Univ. Athens

T.P. HADJIOANNOU

Anal. Chem., Univ. Athens

N. HADJILIADIS

Gen. Inorg. Chem., Univ. Ioannina

E. HADJIOUDIS

Photochem., N.R.C. «D», Athens

P.V. IOANNOU

Depart. Chem. Univ. Patras

D. JANNAKOUDAKIS

Phys. Chem., Univ. Salonica

V. KAPOULAS

Biochemistry, Univ. Ioannina

M.I. KARAYANNIS

Anal. Chem., Univ. Ioannina

N. KATSANOS

Phys. Chem., Univ. Patras

A. KEHAYOGLOU

Org. Chem. Tech. Univ. Salonica

A. KOSMATOS

Org. Chem., Univ. Ioannina

S.B. LITSAS

Bioorg. Chem., Arch. Museum, Athens

G. MANOUSSAKIS

Inorg. Chem., Univ. Salonica

S. MYLONAS

Org. Chem., Univ. Athens

I. NIKOKAVOURAS

Photochem., N.R.C. «D», Athens

D.N. NICOLAIDES

Org. Chem., Univ. Salonica

C.M. PALEOS

N.R.C. «Democritos», Athens

V. PAPADOPOULOS

N.R.C. «Democritos», Athens

G. PAPAGEORGIOU

Biophysics, N.R.C. «D», Athens

V.P. PAPAGEORGIOU

Nat. Products, Tech. Univ. Salonica

S. PARASKEVAS

Org. Chem., Univ. Athens

G. PHOKAS

Pharmacognosy, Univ. Salonica

S. PHILIPAKIS

N.R.C. «Democritos», Athens

G. PNEUMATIKAKIS

Inorg. Chem., Univ. Athens

C.N. POLYDOROPOULOS

Phys/Quantum Chem., Univ. Ioannina

K. SANDRIS

Organic Chem., Tech. Univ. Athens

M.J. SCOULLOS

Env./Mar. Chem., Univ. Athens

C.E. SEKERIS

Mol. Biology, N.H.R.F., Athens

G. SKALOS

Microanalysis Tech. Univ. Athens

G.A. STALIDIS

Phys. Chem., Univ. Salonica

Ch. STASSINOPOULOU

N.R.C. «Democritos», Athens

A. STASSINOPOULOS

Argo AEBE Athens

A. STAVROPOULOS

Ind. Technol., G.S.I.S., Piraeus

C. THOMOPOULOS

Food Techn., Tech. Univ. Athens

I.M. TSANGARIS

Inorg. Chem., Univ. Ioannina

G.A. TSATSAS

Pharm. Chem., Univ. Athens

A.K. TSOLIS

Chem. Technol., Univ. Patras

A. VALAVANIDIS

Org. Chem., Univ. Athens

G. VALCANAS

Org. Chem., Tech. Univ. Athens

A.G. VARVOGLIS

Org. Chem., Univ. Salonica

G.S. VASSILIKIOTIS

Anal. Chem., Univ. Salonica

S. VOLIOTIS

Instrum. Analysis, Univ. Patras

E.K. VOUDOURIS

Food Chem., Univ. Ioannina

D. VRANTI

Tech. Univ. Athens

Correspondence, submission of papers, subscriptions, renewals and changes of address should be sent to Chimika Chronika, New Series, 27 Kaningos street, Athens, Greece. The Guide to Authors is published in the first issue of each volume, or sent by request. Subscriptions are taken by volume at 1000 drachmas for members and 2000 drachmas for Corporations in Greece and 28 U.S. dollars to all other countries except Cyprus, where subscriptions are made on request.

Phototypeset and Printed in Greece by EPTALOFOS S.A.

ARDITTOU STR. 12-16, 116 36 ATHENS

Υπεύθυνος σύμφωνα με το νόμο: Χρήστος Βερελής, Κάνιγγος 27, Αθήνα 106 82.

CONTENTS

Stereochemistry of complexes with seven-coordination (<i>a review in Greek</i>) by M. Kamariotaki-Papargopoulou, A. Karaliota-Limberopoulou and D. Hadjipanayioti-Stambaki.....	167
Synthesis and pharmacological study of spiropolycyclic lactone aminoderivatives (<i>in French</i>) by N. M. Kolocouris, G. Fytas, C. Brunet and M. Luyckx.....	185
Conductance of KCl in acetonitrile-water mixtures at 10°-30° C (<i>in English</i>) by N. Papadopoulos and G. Ritzoulis.....	193
Studies on the chemical synthesis and stability of cardiolipins and related compounds (<i>in English</i>) by P. V. Ioannou and J. F. Marecek.....	205
Author and Keyword Index (Volumes 15) 1986	1-4

ΣΤΕΡΕΟΧΗΜΕΙΑ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΜΕ ΕΠΤΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΕΣ

Μ. ΚΑΜΑΡΙΩΤΑΚΗ - ΠΑΠΑΡΡΗΓΟΠΟΥΛΟΥ, Α. ΚΑΡΑΛΙΩΤΑ - ΛΥΜΠΕΡΟΠΟΥΛΟΥ, Δ. ΧΑΤΖΗΠΑΝΑΓΙΩΤΗ - ΣΤΑΜΠΑΚΗ

Τομέας III Χημικού τμήματος Πανεπιστημίου Αθηνών
Ελήφθη 15 Σεπτεμβρίου 1983

Περίληψη

Η διευθέτηση των ζευγών ηλεκτρονίων εις την στιβάδα σθένους ενός κεντρικού ατόμου σε ένα πολυατομικό μόριο, μπορεί να προβλεφθεί λαμβάνοντας υπ' όψιν την ισοδύναμο διαμόρφωση που θα είχαν όμοια σωματίδια τοποθετημένα στην επιφάνεια μιας σφαίρας, έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται η μεταξύ των απωστική ενέργεια (E). Η ενέργεια αυτή είναι ανάλογη του αθροίσματος

$$-\sum_{ij} r_{ij}^{-a} \quad E = \sum_{i \neq j} r_{ij}^{-a}$$

όπου r_{ij} είναι όλες οι δυνατές αποστάσεις μεταξύ των σωματιδίων. Η τιμή του a εξαρτάται από τον τύπο της αλληλεπίδρασης. Για την περίπτωση που τα σωματίδια είναι επτά η γεωμετρική δομή εξαρτάται από την τιμή του a . Συγκεκριμένα για $a < 3$ ευνοϊκότερη γεωμετρία (χαμηλότερη τιμή του E) είναι η πενταγωνική διπυραμίδα (D_{5h}) για $a > 6$ προτιμάται το μονοστεγασμένο οκτάεδρο (C_{3v}) ενώ στις ενδιάμεσες τιμές του a επικρατούν οι συμμετρίες C_{2v} , C_2 και C_s .

Ένα άλλο χαρακτηριστικό στοιχείο, για την περίπτωση πάλι των επτά σωματιδίων είναι ότι για μικρές τιμές του a οι τιμές ενεργείας που αντιστοιχούν στις διάφορες συμμετρίες διαφέρουν ελάχιστα μεταξύ τους. Είναι λοιπόν φανερό ότι δευτερεύουσες εξωμοριακές δυνάμεις μπορούν εύκολα να μετατρέψουν την μία γεωμετρία στην άλλη. Αλλαγή δηλαδή του διαλύτη ή των αντισταθμιστικών ιόντων κ.λ.π. μπορούν να αλλάξουν την συμμετρία όπως αναφέρεται για τα σύμπλοκα του Mo^{3+} και Mo^{2+} με επτά κυανιόντα.

Οι πλέον συνήθεις στερεοχημικές δομές που αντιστοιχούν σε σύμπλοκα με επτά υποκαταστάτες είναι:

1. Πενταγωνική διπυραμίδα (D_{5h})
2. Μονοστεγασμένο οκτάεδρο (C_{3v})
3. Μονοστεγασμένο τριγωνικό πρίσμα (C_{2v}) με τις χαρακτηριστικές βέβαια διαμορφώσεις των d-τροχιακών του κεντρικού μετάλλου σε κάθε μία από τις παραπάνω γεωμετρίες.

Εισαγωγή

Κριτήριο για τον σχηματισμό ενός συμπλόκου (όπως γενικά και μιας χημικής ένωσης) είναι η αλληλεπίδραση του κεντρικού μετάλλου με τους υποκαταστάτες του όπως και το ποίο γεωμετρικό σχήμα θα προκύψει εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αλληλεπίδραση αυτή.

Ένα μεταλλικό ιόν θα συνεχίσει να δέχεται πρόσθετους υποκαταστάτες όταν η συνολική ελάττωση της ενέργειας του συστήματος που οφείλεται στην αύξηση του αριθμού των δεσμών μετάλλου-υποκαταστάτου είναι μεγαλύτερη από το σύνολο των δυσμενών όρων ενεργείας που αντιστοιχούν στις αλληλεπιδράσεις των υποκαταστατών μεταξύ τους ή με ζεύγη ηλεκτρονίων.

Όσο λοιπόν επεκτείνεται η έρευνα πάνω στα στοιχεία μεταπτώσεως παρατηρείται ότι ο αριθμός συντάξεως μεγαλύτερος του 6 δεν είναι πλέον «ασυνήθης» μια και ένας πάρα πολύ μεγάλος αριθμός συμπλόκων με αριθμό υποκαταστατών 7,8 ή και μεγαλύτερος έχει απομονωθεί και χαρακτηρισθεί. Στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται οι δυνατές συμμετρίες για την περίπτωση που τα σύμπλοκα έχουν 7 υποκαταστάτες.

Γεωμετρικές δομές

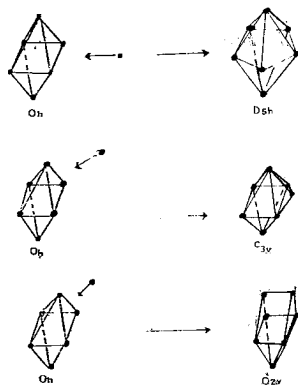
Πολλά ιόντα μετάλλων (Nb^{V} , Ta^{V} , V^{III} , Mo^{IV} , Ti^{III} , W^{II} , κ.α. σχηματίζουν με κυανιόντα, οξαλικά, αλογόνα κ.λπ. σύμπλοκα με επτά υποκαταστάτες μονομερή, διμερή ή πολυμερή. Στις περιπτώσεις αυτές τρεις είναι οι εξιδανικευμένες γεωμετρίες που εξετάζονται συνήθως.

1. Πενταγωνική διπυραμίδα που χαρακτηρίζεται από συμμετρία D_{5h} (π.χ. $\text{IF}_7^{(1)}$, (παραμορφωμένο), $\text{K}_3[\text{ZrF}_7]^{(2)}$ κ.λ.π.)

2. Οκτάεδρο μονεστεγασμένο*, C_{3v} συμμετρίας (π.χ. $[\text{MoBr}_4(\text{Me}_2\text{PhP})_3]^{(3)}$ (Et_4N^+) $[\text{WBr}_3(\text{CO})_4]^{(4)}$)

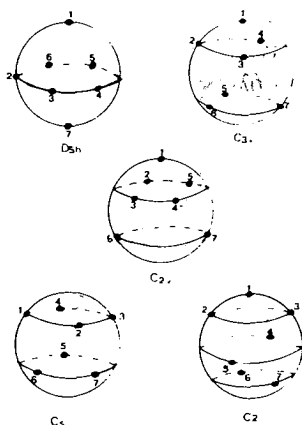
3. Μονεστεγασμένο* τριγωνικό πρίσμα: συμμετρίας C_{2v} (π.χ. $\text{K}_2[\text{NbF}_7]^{(5)}$ και $\text{K}_2[\text{TaF}_7]^{(6)}$).

Και τα τρία αυτά πολύεδρα μπορεί να φανταστεί κανείς ότι προήλθαν απ' το οκτάεδρο με την προσθήκη μιας ακόμη κορυφής κατά τρεις διαφορετικούς τρόπους (σχήμα 1). Η προσθήκη βέβαια του εβδόμου υποκαταστάτη στο οκτάεδρο επηρεάζει και τις θέσεις των υπολοίπων υποκαταστατών. Αν κάνουμε την παραδοχή ότι όλοι οι υποκαταστάτες απέχουν εξ ίσου από το κεντρικό ιόν, τα παραπάνω σχήματα μπορούν να παρασταθούν όπως στο σχήμα 2. Γι' αυτό η συμμετρία D_{5h} χαρακτηρίζεται και ως 1:5:1, με την έννοια ότι έχουμε πέντε υποκαταστάτες ενός είδους (στον ισημερινό) και δύο (ένα και ένα) στους δύο πόλους. Παρομοίως η συμμετρία C_{3v} χαρακτηρίζεται ως 1:3:3, η C_{2v} ως 1:4:2, η C_2 ως 1:2:2:2 και η C_s ως 5:3.



ΣΧΗΜΑ 1: Σχηματισμός των τριών εξιδανικευμένων γεωμετριών δια προσθήκης μιας κορυφής (υποκαταστάτου) στο κανονικό οκτάεδρο⁷.

* Με τον όρο μονεστεγασμένο, αποδίδεται ο αγγλικός όρος monocapped.



ΣΧΗΜΑ 2: Διευθέτηση επτά σωματιδίων στην επιφάνεια μιας σφαίρας⁸.

Σημειώνεται πάντως ότι η παραδοχή της ίσης αποστάσεως των υποκαταστατών από το κεντρικό ιόν αποτελεί υπεραπλοποίηση, ιδίως για σύμπλοκα που έχουν διαφορετικούς υποκαταστάτες, αλλά παρ'όλα αυτά γίνεται επειδή βοηθάει στην απεικόνιση διαφόρων γεωμετριών και τη σύγκριση μεταξύ τους.

Εκτός απ' τις τρεις εξιδανικευμένες γεωμετρίες, εμφανίζονται συχνά και δύο γεωμετρίες με μικρότερη συμμετρία, η C₂ και C_s (σχήμα 2). Στο σχήμα 2 φαίνεται και η σχέση που υπάρχει ανάμεσα στις διάφορες διευθετήσεις. Έτσι η C₂ μπορεί π.χ. να θεωρηθεί ότι προέκυψε από την C_{3v} με μετατόπιση των υποκαταστατών 3 και 5 σε ενδιάμεσο επίπεδο. Η C_s μπορεί κι' αυτή να θεωρηθεί ότι προέκυψε από την C_{3v} με τοποθέτηση του 1 στο επίπεδο 2, 3, 4. Αλλά και οι δομές D_{5h} C_{3v} δεν είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους. Έτσι η C_{2v} μπορεί να θεωρηθεί ότι προέκυψε απ'την C_{3v} με μετατόπιση του 5 στο επίπεδο 2,3,4 ή ότι προέκυψε από την D_{5h} με μετατόπιση του 6 στο παράλληλο μαζί με το 7, κ.ο.κ.

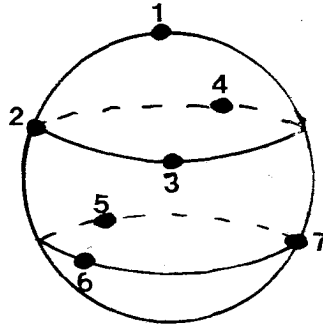
Οι θέσεις των διαφόρων υποκαταστατών πάνω στην σφαίρα καθορίζονται ως συνήθως με καρτεσιανές ή πολικές συντεταγμένες. Σε κάθε περίπτωση ο άξονας των Z διέρχεται από το σημείο 1 και το κέντρο της σφαίρας όπου βρίσκεται το κεντρικό άτομο (σχήμα 2) (στη συμμετρία C_s διέρχεται από τα κέντρα των κύκλων).

Κατά τον Gillespie⁸ θεωρούμε τους υποκαταστάτες ως ζεύγη ηλεκτρονίων επί της επιφανείας σφαίρας. Μία μέθοδος για να προσδιορίσουμε τη διευθέτηση αυτών των ζευγών: ηλεκτρονίων, είναι να θεωρήσουμε ότι τοποθετούνται έτσι ώστε να εφίσκονται στην μεγαλύτερη μεταξύ των απόσταση. Το πρόβλημα σ' αυτή την περίπτωση είναι μαθηματικό και έχει λυθεί από τους Shutte και Van der Waerden⁹ που έχουν δώσει για επτά σημεία την διάταξη του σχήματος 3. Άλλη μέθοδος (φυσική) είναι να δεχτούμε ότι η θέση των ζευγών καθορίζεται από τις μεταξύ τους ηλεκτροστατικές απώσεις. Η ενέργεια των απώσεων αυτών δίνεται από τη σχέση.

$$E = \sum_{i \neq j} r_{ij}^{-a} \quad (1)$$

όπου r_{ij} είναι η απόσταση ανάμεσα στα ζεύγη i και j και a μία σταθερά. Αυτή η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί από το Forpp¹⁰. Για επτά υποκαταστάτες η διάταξη εξαρ-

τάται απ' την τιμή του α . Για $\alpha < 3$ προκύπτει πενταγωνική διπυραμίδα D_{5h} ενώ για $\alpha > 6$ σταθερότερη διάταξη είναι η C_{3v} . Στις ενδιάμεσες τιμές του α επικρατούν οι διατάξεις C_{2v} , C_2 και C_s . Για όλους τους άλλους αριθμούς συντάξεως (πλην του 7) η προβλεπόμενη διάταξη δεν εξαρτάται από το α .



ΣΧΗΜΑ 3: Τοποθέτηση επτά σωματιδίων στην επιφάνεια σφαίρας στην μεγαλύτερη μεταξύ των απόστασης.

Εάν στον τύπο (1) δώσουμε στο α τιμές από 1 έως 12, θα πάρουμε για τις τρεις ιδανικές συμμετρίες τα αποτελέσματα του Πίνακα I.

Τα συμπεράσματα αυτά φαίνονται και στο διάγραμμα του σχήματος 4.

Επίδραση περιβάλλοντος στη δομή

Ένα σημαντικό στοιχείο που προκύπτει απ' τον πίνακα I και το σχήμα 4 είναι ότι για μικρές τιμές του α οι διάφορες συμμετρίες διαφέρουν ως προς την ενέργεια ελάχιστα μεταξύ τους, στο τρίτο ή τέταρτο δεκαδικό ψηφίο. Είναι λοιπόν φανερό ότι δευτερεύουσες εξωμοριακές δυνάμεις μπορούν εύκολα να μετατρέψουν την μια

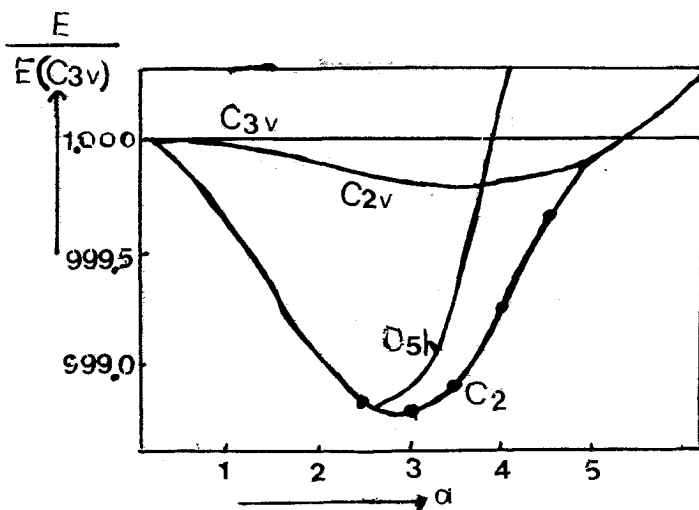
ΠΙΝΑΚΑΣ I: Ενέργειες για τις διάφορες συμμετρίες

α	D_{5h}	C_2	C_s	C_{2v}	C_{3v}
0,5	17,3530*			17,3552	17,3555
1,0	14,4530*			14,4579	14,4586
2,0	10,2500*			10,2588	10,2601
2,5	8,7202	8,7202	8,7202		8,7305
3,0	7,4648	7,4641*	7,4642	7,4718	7,4734
3,5	6,4268	6,4248	6,4247*		6,4318
4,0	5,5625	5,5578*	5,5578*	5,5606	5,5620
4,5			4,8288		4,8305
5,0	4,2269	4,2102*	4,2102*	4,2102*	4,2108
6,0	3,2656			3,2305	3,2300*
9,0	1,6253			1,5364	1,5319*
12,0	0,8383			0,7610	0,7539*

* Προτιμάται η διάταξη ενεργειακά.

συμμετρία στην άλλη. Θα περίμενε λοιπόν κανείς αλλαγές στο περιβάλλον όπως π.χ. του διαλύτη, των αντισταθμιστικών ιόντων κλπ., ν' αλλάζουν την γεωμετρία, όπως και πραγματικά έχει βρεθεί σε ορισμένες περιπτώσεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι το σύμπλοκο ιόν $[Mo(CN)_7]^{4-}$.

Οι G. Rossman, F. Tsay και Gray¹² μελέτησαν το σύμπλοκο αυτό ιόν σε διάφορες συνθήκες. Το φάσμα i.g. στην περιοχή συχνότητας των κυανιόντων, για υδατικό διάλυμα περίπου 0,2 F σε $K_4[Mo(CN)_7] \cdot 2H_2O$, δίνει δύο ισχυρές ταινίες στα 2080 και 2040 cm^{-1} , της αυτής περίπου εντάσεως. Το φάσμα Raman του ίδιου διαλύματος δίνει κορυφές στα 2106 και 2063 cm^{-1} . Σύμφωνα με αυτά, η γεωμετρική δομή του $[Mo(CN)_7]^{4-}$ σε υδατικό διάλυμα είναι πενταγωνική διπυραμίδα. Στην συμμε-



ΣΧΗΜΑ 4: Σχετικές ενέργειες επτά σημείων στην επιφάνεια μιας σφαίρας, θεωρώντας την αποσπαστική τάση: r_{ij}^{-a}

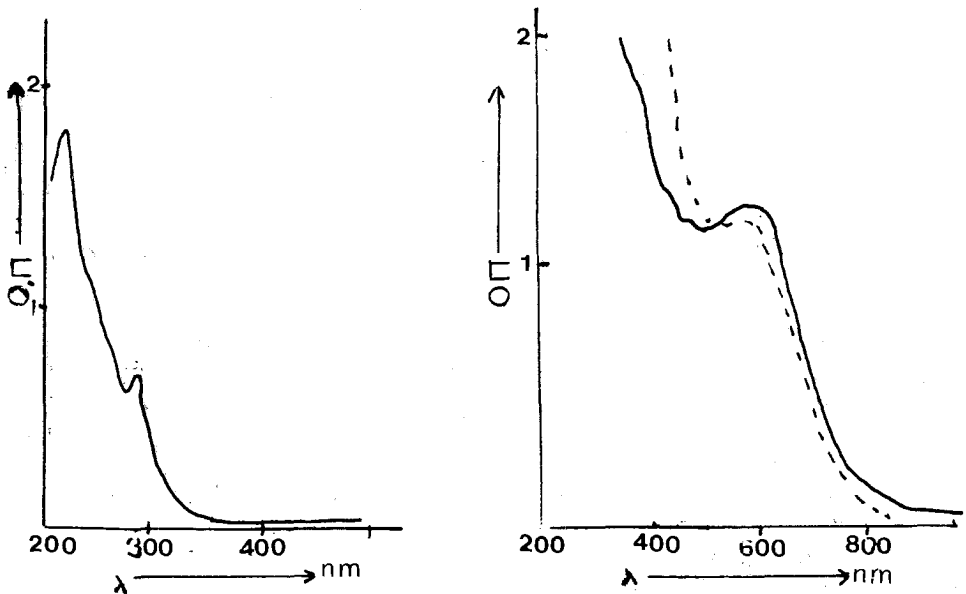
Οι ενέργειες για την C_s συμμετρία σημειώνονται με \cdot και είναι πλησίον της καμπύλης για την C_2 συμμετρία¹¹.

τρία D_{5h} δύο θεμελιώδεις ταλαντώσεις των κυανιόντων είναι επιτρεπτές στο i.g. και στο Raman. Διμερές με γέφυρα κυανιόντων αποκλείεται διότι δεν υπάρχει ταινία στα 2150 cm^{-1} .

Το φάσμα i.g. του στερεού $K_4[Mo(CN)_7] \cdot 2H_2O$ σε Nujol καθώς και σε δισκίο KBr στην περιοχή των δονήσεων των κυανιόντων, είναι διαφορετικό από το φάσμα του υδατικού διαλύματος. Συγκεκριμένα στο φάσμα σε Nujol, εκτός από τις ταινίες που αποδίδονται στο νερό, υπάρχει και μία ισχυρή ταινία στα 2064 cm^{-1} καθώς και μία πολύ πολύ ασθενής στα 2111 cm^{-1} . Επίσης υπάρχει μία ευρεία περιοχή απορροφήσεως από τη 250 έως 550 cm^{-1} οφειλομένη στους δεσμούς μεταξύ μετάλλου - άνθρακος, μετάλλου - άνθρακος - αζώτου και στο νερό κρυσταλλώσεως. Σε δισκίο KBr εμφανίζονται οι ταινίες στα 2070 και 2111 cm^{-1} περίπου καθώς και η ευρία ταινία από τα 250 έως τα 550 cm^{-1} . Το φάσμα Raman του στερεού $K_4[Mo(CN)_7] \cdot 2H_2O$ είναι πολύ δύσκολο να ληφθεί, διότι υπάρχουν προβλήματα

απορροφήσεως. Η δομή επομένως του στερεού $K_4[Mo(CN)_7] \cdot 2H_2O$ είναι διαφορετική από του υδατικού του διαλύματος. Αντίθετα, άνυδρο μετά καλίου άλας του συμπλόκου αυτού ιόντος, στην περιοχή των κυανιόντων δίνει στο i.r. και στο Raman, παρόμοιες δονήσεις με το υδατικό διάλυμα του $K_4[Mo(CN)_7] \cdot 2H_2O$. Σύγκεκριμένα φαίνονται δύο ισχυρές ταινίες στα 2078 και 2064 cm^{-1} . Το υπόλοιπο του φάσματος σε σχέση, με το στερεό $K_4[Mo(CN)_7] \cdot 2H_2O$ δεν έχει βέβαια τις ταινίες του νερού και εμφανίζει μία μετρίως εντάσεως ταινία στα 358 cm^{-1} και μία ασθενή στα 432 cm^{-1} . Εδώ πρέπει να υπενθυμισθεί ότι μικρός αριθμός ταινιών στα φάσματα i.r. και Raman συνηγορεί για δομή υψηλής συμμετρίας. Η έλλειψη λοιπόν στο άνυδρο άλας $K_4[Mo(CN)_7]$ ταινιών σε περιοχή μικρής ενεργείας δείχνει αύξηση της μοριακής συμμετρίας. Το γεγονός αυτό καθώς και οι ισχυρές απορροφήσεις στην περιοχή των κυανιόντων οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η γεωμετρική δομή του $Mo(CN)_7^{4-}$ στο άνυδρο μετά καλίου άλας είναι η ίδια όπως και στο υδατικό διάλυμα. Το φάσμα ESR του στερεού άλατος $K_4[Mo(CN)_7] \cdot 2H_2O$ δίνει δύο διαφορετικές τιμές για τον παράγοντα g, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι η συμμετρία δεν μπορεί να είναι D_{5h} . Οι τιμές του g όπως και οι χαμηλής ενεργείας ταινίες στο φάσμα i.r. οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η συμμετρία στο στερεό $K_4[Mo(CN)_7] \cdot 2H_2O$ είναι, C_{2v} . Η αλλαγή της γεωμετρίας του ιόντος $Mo(CN)_7^{4-}$ φαίνεται και από τα ηλεκτρονικά φάσματα του στερεού και του διαλύματος (σχήματος 5,6).

Στην περίπτωση του συμπλόκου ιόντος $[V(CN)_7]^{4-}$ δεν υπάρχει διαφορά του ηλεκτρονικού φάσματος του στερεού και του υδατικού του διαλύματος^{13,14}. Η γεωμετρία τους είναι όμοια και με ακτίνες X βρέθηκε πενταγωνική διπυραμίδα.



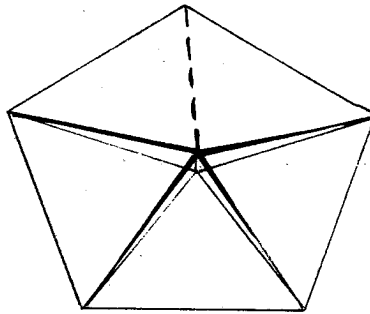
ΣΧΗΜΑ 5: Ηλεκτρονικό φάσμα 0,0015 F υδατ. διαλύματος $K_4[Mo(CN)_7] \cdot 2H_2O$.¹²

ΣΧΗΜΑ 6: Ηλεκτρονικό φάσμα στερεού $K_4[Mo(CN)_7] \cdot 2H_2O$. Συνεχής γραμμή, στους $78^\circ K$, διακεκομμένη στους $26^\circ C$.¹²

Τέλος σαν παράδειγμα επίδρασης των αντισταθμιστικών ιόντων στη δομή ενός επταυποκατεστημένου συμπλόκου μπορεί να αναφερθή η ένωση $M_3[Mo(CN)_7] \cdot X \cdot H_2O^{15}$ όπου όπως έχει μελετηθεί με ακτίνες X, στο μετά Na άλας η συμμετρία είναι D_{5h} ενώ στο μετά K το ιόν έχει παραμορφωθεί και του αποδίδεται η δομή C_s .

Πενταγωνική διπυραμίδα

Στην πενταγωνική διπυραμίδα (σχήμα 7) δεν υπάρχουν μεταβλητές παράμετροι. Όλες οι πολικές και αξιμουθιακές συντεταγμένες έχουν καθωρισμένες τιμές.



ΣΧΗΜΑ 7: πενταγωνική διπυραμίδα.

Το σχήμα 8 δείχνει μέρος του ενεργειακού διαγράμματος για τα d - τροχιακά σε συμμετρία O_h και D_{5h} καθώς, και τον συσχετισμό των επιπέδων.

Τα ενεργειακά επίπεδα των τροχιακών d για ένα ηλεκτρόνιο, σε συμμετρία D_{5h} μεταβάλλονται συναρτήσει της παραμέτρου ρ , όπως φαίνεται στο σχήμα 9.

Το ρ είναι ο λόγος
$$\frac{\rho_n(r)}{\rho'_n(r)}$$

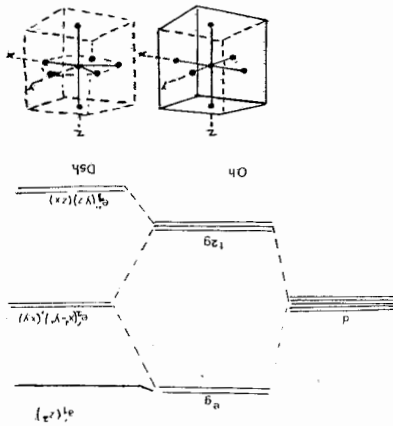
Τα $\rho_n(r)$ και $\rho'_n(r)$ ορίζονται αντίστοιχα από τους υποκαταστάτες στο επίπεδο $\chi\psi$ για το πρώτο και στους αξονικούς υποκαταστάτες το δεύτερο.

Όταν όλες οι αποστάσεις M-L είναι ίσες η παράμετρο ρ είναι 1 ενώ έχει μεγαλύτερη τιμή όταν οι αποστάσεις M με τους αξονικούς υποκαταστάτες είναι μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες M με υποκαταστάτες στο $\chi\psi$ επίπεδο, δεδομένου ότι οι παράμετροι $\rho_n(r)$ και $\rho'_n(r)$ είναι αντιστρόφως ανάλογοι των αποστάσεων μετάλλου-υποκαταστάτη.

Οι Basolo και Pearson¹⁶ καθώς και ο Hush¹⁷, χρησιμοποιούν για να υπολογίσουν τις ενέργειες την τιμή $\rho = 2$, οι Speed, Perumareddi και Adamson¹⁸ την τιμή $\rho = 1$. Στον πίνακα II δίνονται οι ενέργειες των τροχιακών d της πενταγωνικής διπυραμίδος για τις τιμές αυτές του ρ .

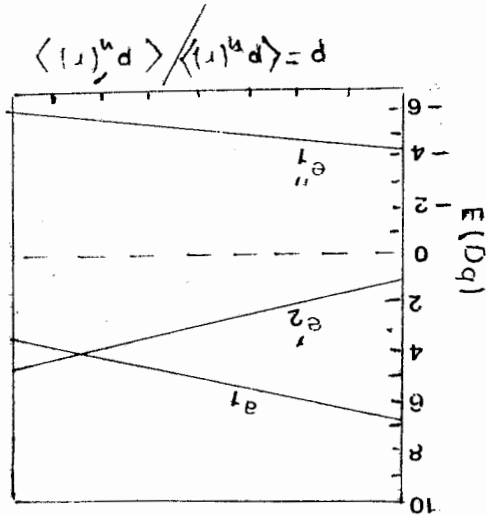
Η αύξηση της ενέργειας στο dxy είναι επακόλουθο του ότι ο έβδομος υποκαταστάτης εισέρχεται στο επίπεδο xy (σχήμα 1). Πιο λεπτομερές ενεργειακό διάγραμμα αναπαράγεται στο σχήμα 10, στο οποίο περιλαμβάνονται και π-μοριακά τροχιακά.

ΣΧΗΜΑ 8: Συσχέτιση ενεργειακών διαγραμμάτων d- τροχιακών οκταέδρου (Oh) και πενταγωνικής διπυραμίδας D_{5h} .

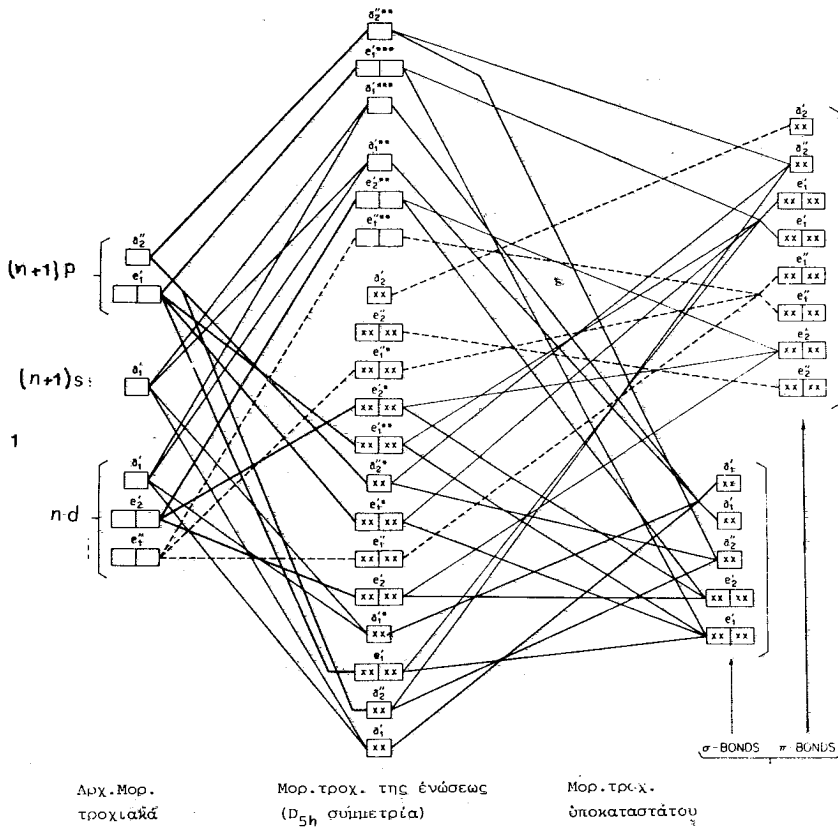


ΠΙΝΑΚΑΣ II: Ενέργειες των τροχιακών d της πενταγωνικής διπυραμίδας σε σχέση με την τιμή p. Ενέργεια (σε $D_{5h}^{6,18}$).

d-τροχιακά	(z^2) (x^2-y^2) (xy)	(yz) , (zx)
p=1	5.79	-4.86
p=2	4.93	2.82



ΣΧΗΜΑ 9: Διαγράμματα των ενεργειακών επιπέδων για ένα ηλεκτρόνιο σε σχέση με τον παράμετρο p στην περίπτωση της συμμετρίας D_{5h} (πενταγωνική διπυραμίδα).



ΣΧΗΜΑ 10: Ενεργειακά διαγράμματα μοριακών τροχιακών για σύμπλοκα με 7-υποκαταστάτες, πενταγωνικής διπυραμίδος (D_{5h}).⁶

Η ηλεκτρονική διαμόρφωση και οι αντίστοιχοι φασματικοί όροι για την συμμετρία D_{5h} για d^n σύμπλοκα με $n=1-9$ καθώς και η ενέργεια σταθεροποίησης λόγω κρυσταλλικού πεδίου (CFSE) δίνονται στον πίνακα III.

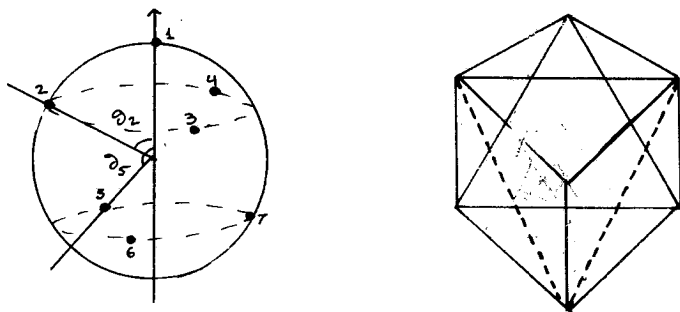
ΠΙΝΑΚΑΣ III: Ηλεκτρονική διαμόρφωση, φασματικοί όροι και CFSE για την συμμετρία D_{5h}

	Ηλεκτρον.διαμ.	Φασματικοί όροι	CFSE ^a
d^1	$(e_1'')^1$	${}^2E_1''$	-4,86Dq
d^2	$(e_1'')^2$	${}^3A_2'$	-9,72Dq
d^3	$(e_1'')^3$	${}^2E_1''$	-14,58Dq + P ^b
d^4	$(e_1'')^4$	${}^1A_1'$	-19,44Dq + 2P ^b
d^5	$(e_1'')^4 (e_2')^1$	${}^2E_2''$	-17,48Dq + 2P ^b
d^6	$(e_1'')^4 (e_2')^2$	${}^3A_2'$	-15,52Dq + 2P ^b
d^7	$(e_1'')^4 (e_2')^3$	${}^2E_2''$	-13,56Dq + 3P ^b
d^8	$(e_1'')^4 (e_2')^4$	${}^1A_1'$	-11,6Dq + 4P ^b
d^9	$(e_1'')^4 (e_2')^4 (a_1')^1$	${}^2A_1'$	-5,81Dq + 4P ^b

- α. Το ενεργειακό διάγραμμα των τροχιακών d για ένα ηλεκτρόνιο υπολογίστηκε για $\rho=1$.
- β. Με το P συμβολίζεται η ενέργεια που χρειάζεται για να υπερνικηθούν οι απώσεις των ηλεκτρονίων που βρίσκονται στο ίδιο τροχιακό (ενέργεια συζεύξεως).

Μονεστεγασμένο οκτάεδρο C_{3v}

Στην συμμετρία C_{3v} και με ίσες αποστάσεις μετάλλου υποκαταστάτου η διάταξη 1:3:3 καθορίζεται από δύο μεταβλητές παραμέτρους. Αυτές μπορεί να είναι οι πολικές γωνίες $\theta_2 (= \theta_3 = \theta_4)$ και $\theta_5 (= \theta_6 = \theta_7)$ (σχήμα 11).



ΣΧΗΜΑ 11: Η διάταξη 1:3:3 με τις μεταβλητές θ_2, θ_5 . ΣΧΗΜΑ 12: Μονεστεγασμένο οκτάεδρο (C_{3v})

Στο κανονικό μονεστεγασμένο οκτάεδρο έχουμε $\theta_2=54, 70$ και $\theta_5 125,30$. Υπολογισμοί που έχουν κάνει οι Thomson και Bartell¹¹ δίδουν τις τιμές θ_2 και θ_5 για την συμμετρία C_{3v} συναρτήσεως του a (το a είναι ο εκθέτης στην εξίσωση (1)) που φαίνονται στο Πίνακα IV.

ΠΙΝΑΚΑΣ IV: Συμμετρία C_{3v} . Τιμές των γωνιών θ_2 και θ_2^* για διάφορες τιμές του εκθέτη a .¹¹

a	θ_2	θ_5
0,5	73,2	128,6
1,0	73,3	128,8
2,0	73,5	129,1
2,5	73,6	129,4
3,0	73,8	129,4
3,5	73,9	129,5
4,0	74,1	129,7
4,5	74,2	129,8
5,0	74,4	130,0
6,0	74,6	130,3
9,0	75,3	130,9
12,0	75,8	131,4

* $\theta_1 = 0^\circ, \theta_2 = \theta_3 = \theta_4, \theta_5 = \theta_6 = \theta_7, \varphi_2 = 60^\circ, \varphi_3 = 180^\circ, \varphi_4 = 300^\circ, \varphi_5 = 120^\circ, \varphi_7 = 240^\circ$.

Αυτές οι τιμές δεν διαφέρουν από τις τιμές $\theta_2 = 75^\circ$ και $\theta_3 = 130^\circ$ που έχουν υπολογισθεί από τους Hoffman, Rossi κ.α.⁷ για μοριακά τροχιακά L^7 , επτά υποκαταστατών στη επιφάνεια σφαίρας χωρίς κεντρικό μέταλλο. Εάν παρεμβάλλουμε μεταλλικό άτομο παίρνουμε για διαμόρφωση d^0 $\theta_2 = 84^\circ$ $\theta_3 = 138^\circ$, για χαμηλού spin d^2 $\theta_2 = 80^\circ$, $\theta_3 = 130^\circ$ και για d^4 $\theta_2 = 70^\circ$ και $\theta_3 = 130^\circ$. Τα μοριακά τροχιακά που υπολογίσθηκαν από τον Garin¹⁹ για την ειδική περίπτωση JF_7 , δίνουν $\theta_2 = 75^\circ$ και $\theta_3 = 127^\circ$. Οι θ_2 και θ_3 λοιπόν ελαττώνονται όταν αυξηθούν τα d-ηλεκτρόνια από 0 σε 4.

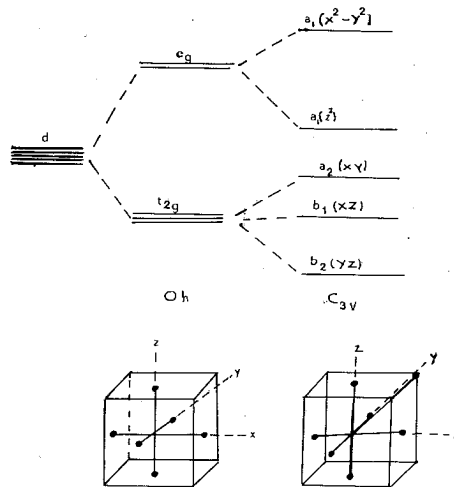
Τα ενεργειακά διαγράμματα των d-τροχιακών για την τυπική συμμετρία C_{3v} , σε σχέση με την συμμετρία O_h , φαίνεται στο σχήμα 13.

Οι τιμές ενεργείας των τροχιακών d για δύο τιμές της παραμέτρου ρ φαίνονται στον πίνακα V.

ΠΙΝΑΚΑΣ V: Οι τιμές ενεργείας των d-τροχιακών στο μονεστεγασμένο οκτάεδρο (C_{3v})¹⁶ ενέργεια (σε Dq)

d-τροχιακά	$\rho=1$	$\rho=2$
x^2-y^2	8,88	8,79
z^2	0,25	1,36
xy	-1,82	-1,51
xz	-2,77	-2,60
yz	-5,68	-6,08

Η ηλεκτρονική διαμόρφωση, οι αντίστοιχοι φασματικοί όροι και η ενέργεια σταθεροποίησης λόγω κρυσταλλικού πεδίου για την συμμετρία C_{3v} φαίνονται στον πίνακα VI.



ΣΧΗΜΑ13: Συσχέτιση ενεργειακού διαγράμματος d-τροχιακών οκτάεδρου (O_h) και μονεστεγασμένου οκταέδρου (C_{3v}).

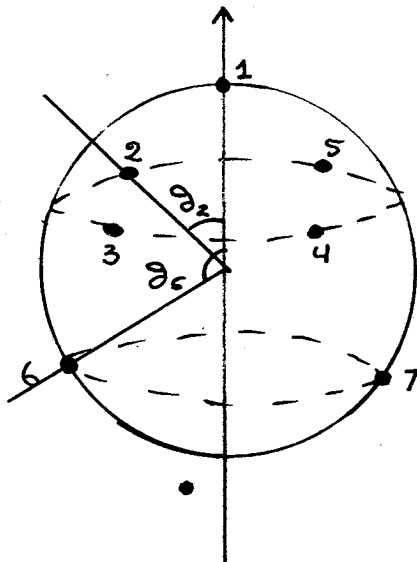
ΠΙΝΑΚΑΣ VI: Ηλεκτρονική διαμόρφωση, φασματικοί όροι και CFSE* για την C_{3v} συμμετρία ($\rho=2$).

Ηλεκτρ. διαμ.	Φασμ. όροι	CFSE ^a
$d^1 (b_2)^1$	2B_2	-6,08 Dq
$d^2(\upsilon\psi. \text{spin}) (b_2)^1(b_1)^1$	3B_1	-8,68 Dq
$d^3(\upsilon\psi. \text{spin}) (b_2)^1 (b_1)^1 (a_2)^1$	4A_2	-10,19 Dq
$d^4(\chi\alpha\mu.\text{spin}) (b_2)^2 (b_1)^1 (a_2)^1$	3A_2	-16,27 Dq+ P
$d^4(\upsilon\psi.\text{spin}) (b_2)^1 (b_1)^1 (a_2)^1 (a_1)^1$	5A_1	-8,83 Dq
$d^5(\chi\alpha\mu.\text{spin}) (b_2)^2 (b_1)^2 (a_2)^1$	2A_2	-18,87 Dq+2P
$d^5(\upsilon\psi. \text{spin}) (b_2)^1 (b_1)^1 (a_2)^1 (a_1)^1 (a_1)^1$	6A_1	-0
$d^6(\chi\alpha\mu. \text{spin}) (b_2)^2 (b_1)^2 (a_2)^2$	1A_2	-20,38 Dq+3P
$d^6(\upsilon\psi. \text{spin}) (b_2)^2 (b_1)^1 (a_2)^1 (a_1)^1 (a_1)^1$	5A_1	-6,12 Dq+P
$d^7(\chi\alpha\mu. \text{spin}) (b_2)^2 (b_1)^2 (a_2)^2 (a_1)^1$	2A_1	-19,02 Dq+3P
$d^7(\upsilon\psi. \text{spin}) (b_2)^2 (b_1)^2 (a_2)^1 (a_1)^1 (a_1)^1$	4A_1	-8,72 Dq+2P
$d^8(\chi\alpha\mu. \text{spin}) (b_2)^2 (b_1)^2 (a_2)^2 (a_1)^1 (a_1)^1$	3A_1	-10,23DQ+3P
$d^9 (b_2)^2 (b_1)^2 (a_2)^2 (a_1)^2 (a_1)^1$	2A_2	-8,72+4P

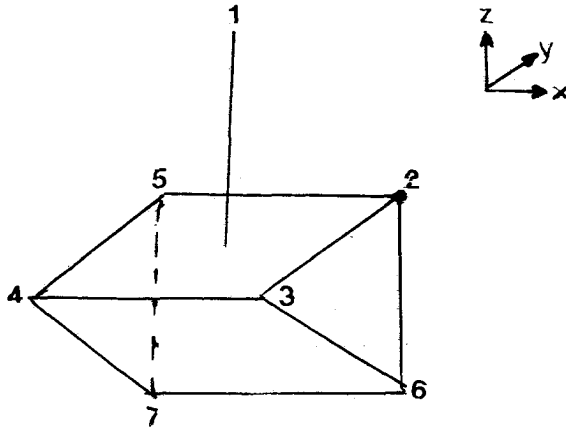
* Ενέργεια σταθεροποίησης κρυσταλλικού πεδίου.

Μονοστεγασμένο τριγωνικό πρίσμα C_{2v}

Όπως φαίνεται στο σχήμα 4 για τιμή του εκθέτη α περίπου 5,6 επικρατεί η γεωμετρία του μονοστεγασμένου τριγωνικού πρίσματος (C_{2v}) (σχήμα 14,15).



ΣΧΗΜΑ 14: Η διάταξη 1:4:2. Εκτός από τις θ_2 και θ_6 , μεταβλητή είναι και μία αξιμουθιακή γωνία, που δεν δείχνεται στο σχήμα για λόγους απλότητας.



ΣΧΗΜΑ 15: Μονεστεγασμένο τριγωνικό πρίσμα C_{2v} .

Στον πίνακα VII δίνονται οι γεωμετρικές παράμετροι (τρεις γωνίες) που δίνουν σταθερές διατάξεις της συμμετρίας αυτής σε σχέση με τον εκθέτη α του νόμου δυνάμεως. Οι τρεις γωνίες είναι η $\theta_2 (= \theta_3 = \theta_4 = \theta_5)$ η $\varphi_2 (= -\varphi_3 = 180 + \varphi_4 = 180 - \varphi_5)$ και $\theta_6 = \theta_7$ ($\varphi_6 = 0^\circ$, $\varphi_7 = 180^\circ$) (σχήμα 14). Η φ_2 δεν είναι υποχρεωτικά 45° , δηλαδή η έδρα το μονεστεγασμένου τριγωνικού πρίσματος δεν είναι οπωσδήποτε τετράγωνο.

ΠΙΝΑΚΑΣ VII: Οι τιμές των τριών γωνιών θ_2 , θ_6 , και φ_2 σε σχέση με τον εκθέτη (α) του νόμου δυνάμεως για συμμετρία επτά σημείων C_{2v}^{11} .

α	θ_2	θ_6	φ_2
0,5	80,9	144,2	49,1
1,0	80,8	144,2	49,0
1,5	80,6	144,0	49,0
2,0	80,6	144,0	49,0
3,0	80,3	143,9	48,9
4,0	80,0	143,7	48,8
5,0	79,7	143,5	48,8
6,0	79,4	143,3	48,7
9,0	78,7	142,9	48,7
12,0	78,3	142,6	48,9

Ο πίνακας αυτός αναφέρεται στην περίπτωση που έχουμε 7 σημεία (κάθε σημείο αντιστοιχεί σε ζεύγος ηλεκτρονίων) στην επιφάνεια σφαίρας, χωρίς κεντρικό μέταλλο. Εάν παρεμβάλουμε μεταλλικό ιόν παίρνουμε τα αποτελέσματα του πίνακα VIII.

ΠΙΝΑΚΑΣ VIII: Οι τιμές των γωνιών θ_2 , θ_6 και φ_2 για επτά υποκατεστημένα σύμπλοκα C_{2v} συμμετρίας⁷

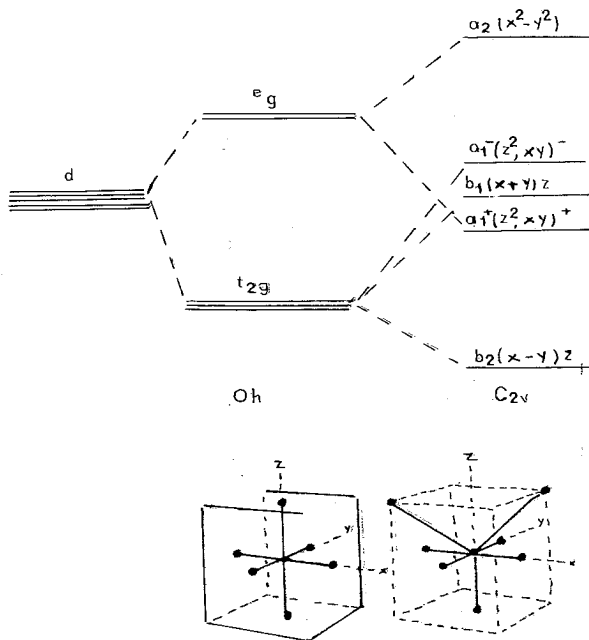
		θ_2	θ_6	φ_2
ML_7	d^0	68	118	52
ML_7	d^2	80	122	54
ML_7	d^4	82	148	46
MCl_7	d^0-d^4	80	145	48
$M(CO)_7$	d^4	85	150	48
$(^{37})NbF_7^{2-}$	d^0	78,6	143	48
$(^{38})Mo(CN-t-Bu)_7^{2+}$	d^4	82	144	50

Μέρος του ενεργειακού διαγράμματος για τα d-τροχιακά φαίνεται στο σχ. 16.

Τα ενεργειακά επίπεδα των d-τροχιακών με ένα ηλεκτρόνιο μεταβάλλονται συναρτήσει της παραμέτρου ρ βάσει του σχήματος 17.

Οι τιμές τους για τιμές του $\rho=2$ και $\rho=1$ φαίνονται στον πίνακα IX.

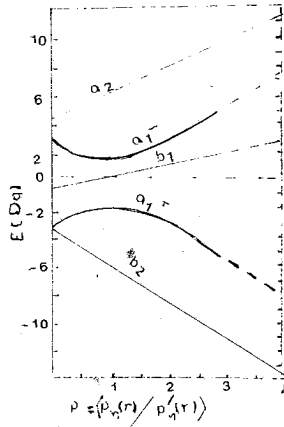
Η διαμόρφωση λόγω αλληλεπιδράσεως του zy και xz συμβολίζεται ως $(x \pm y)z$ και προκύπτει δια καταλλήλων συμμετρικών συνδιασμών $1/\sqrt{2} |(zx) \pm (yz)|$ ¹⁸. Επίσης δι' αλληλεπιδράσεως των τροχιακών z^2 και xy προκύπτουν τα $(z^2, xy)^-$ υψηλότερας ενεργείας και το $(z^2, xy)^+$ χαμηλότερας ενεργείας (σχήμα 17).



ΣΧΗΜΑ 16: Συσχέτιση ενεργειακού διαγράμματος, d-τροχιακών οκταέδρου (Oh) και μονοστεγασμένου τριγωνικού πρίσματος (C_{2v}).⁶

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΧ: Τιμές ενεργείας των d-τροχιακών στο μονεστεγαμμένο τριγωνικό πρίσμα $C_{2v}^{6,18}$.

d-τροχιακά	$\rho=2$	$\rho=1$
x^2-y^2	7,81	6,10
$(z^2,xy)^-$	2,65	1,48
$(x+y)z$	1,02	0,16
$(z^2,xy)^+$	-3,09	-1,92
$(x-y)z$	-8,39	-5,81



ΣΧΗΜΑ 17: Διάγραμμα των ενεργειακών επιπέδων των τροχιακών d με ένα ηλεκτρόνιο σε σχέση με την παράμετρο ρ , στην περίπτωση της συμμετρίας C_{2v} .¹⁸

Στον πίνακα X δίνονται η ηλεκτρονική διαμόρφωση και οι αντίστοιχοι φασματικοί όροι συμμετρίας C_{2v} για $n=1$ έως $n=9$.

ΠΙΝΑΚΑΣ X: Ηλεκτρονική διαμόρφωση, φασματικοί όροι και CFSE για την C_{2v} συμμετρία ($\rho=2$)

n Ηλεκτρ. διαμόρφωση	Φασμ. όροι	CFSE
$d^1 (b_2)^1$	2B_2	-5,81 Dq
$d^2 (b_2)^2$	1A_1	-11,62 Dq+P
$d^3 (b_2)^2 (a_1^+)^1$	2A_1	-13,54Dq+P
$d^4 (b_2)^2 (a_1^+)^2$	1A_1	-15,46 Dq+2P
$d^5 (b_2)^2 (a_1^+)^2 (b_1)^1$	2B_1	-15,30Dq+2P
$d^6 (b_2)^2 (a_1^+)^2 (b_1)^2$	1A_1	15,14Dq+3P
$d^7 (b_2)^2 (a_1^+)^2 (b_1)^2 (a_1)^1$	2A_1	-13,66Dq+3P
$d^8 (b_2)^2 (a_1^+)^2 (b_1)^2 (a_1)^2$	1A_1	-12,18Dq+3P
$d^9 (b_2)^2 (a_1^+)^2 (b_1)^2 (a_1)^2 (a_2)^1$	2A_2	-6,08Dq+4P

Summary

M. KAMARIOTAKI - PΑPARIGOPOULOU, A. KARALIOTA - LIMBEROPOULOU, D. HADJIPANAYIOTI - STAMBAKI

Stereochemistry of complexes with seven-coordination

The arrangements of the pairs electrons in the valence shell of a central atom at a polyatomic molecule can be predicted by considering the equilibrium arrangements of similar particles on the surface of a sphere with an appropriate law of force between the particles.

In case seven particles minimization of the repulsion energy (E) between the particles assuming that it is some inverse power (α) of the distance (r) between the particles

$$(E = \sum_{i \neq j} r_{ij}^{-\alpha})$$

If the repulsive energy is assumed to depend inversely upon the first power of the distance, which would be appropriate to ionic repulsion, the D_{5h} arrangement is found to be most stable. However if the repulsive potential energy is assumed to depend inversely upon some large power of the distance corresponding to Pauli forces, the C_{3v} arrangement is found to be most stable. The C_{2v} , C_2 and Cs arrangements would also be stable for some intermediate inverse power dependence of the energy. It is characteristic that in the range of low α there is little difference in energy between any of the structures. So it is obvious that secondary intra molecular powers must easily change one structure to the other. For example the change of counter ions must change the structures as it's referred for the complexes Mo (III) and Mo (II) with seven cyanides.

There are usually three structures for complexes with coordination number seven.

- a) Pentagonal dipyramid (D_{5h}) symmetry.
- b) Octahedron with the seventh ligand added above the center of one of the faces which is distorted chiefly by separating the atoms at the corners of this face (monocapped octahedron) C_{3v} symmetry.
- c) trigonal prism with the seventh ligand along one of its square faces with some subsequent distortion (monocapped trigonal prism) C_{2v} symmetry.

Keywords: Stereochemistry of seven-coordination complexes, Heptacyanomolybdate (III) spectroscopic and magnetic properties, Structure heptacyanomolybdate (II), Electron correlation and molecular shape.

Βιβλιογραφία

1. W.J. Adams, H.B. Thompson and L.S. Bartell.: *J. Chem. Phys.* **53**, 4040 (1970).
2. H.J. Hurst and J.C. Taylor: *Acta Crystallogr. Sect. B.*, **26**, 417, 2136 (1970).
3. M.G.B. Drew, J.D. Wilkins and A.P. Wolters: *J.Chem. Soc. Chem. Commun.*1278 (1972).
4. M.G.B. Drew and A.P. Wolters: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 457 (1972).
5. G.M. Brown and L.A. Walker: *Acta Crystallogr.* **20** 220 (1966).
6. S.T. Spees, J.R. Perumareddi, and A.W. Adamson: *J. Am. Chem. Soc.* **90** 6626 (1968).
7. R. Hoffman B. Beier, E. Muetterties and A. Rossi: *In. Chem.* **16**, 511 (1977).
8. R.J. Gillespie: *Can J. Chem.* **38**, 818 (1960)
9. R. Shütte and R. Waerden: *Math. Ann.* **123** 96 (1951)
10. D. Foppl: *J. Veine angew Math.* **141**, 251 (1912)
11. H. Bradford Thomson and L. Bartell: *Inorg. Chem.* **7**, 488 (1968).
12. G. Rossman F. Tsay and H. Gray: *Inorg. Chem.*, **12**, 824 (1973).
13. R. Levenson and R. Towns: *Inorg. Chem.* **13**, 105 (1974).
14. R. Levenson and R. Towns: *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 4345 (1972).
15. M. Drew, P. Mitchell and c. Pygall: *J.C.S. Dalton* **11** 1071 (1977).
16. F. Basolo and R. Pearson: «Mechanisms of Inorg. Reaction» 2nd Ed. John. Willey and sons Inc New York Ny 1967 chap. 2, 3.
17. N. S. Hush: *Australian J. Chem.* **15** 378 (1962)
18. S. Speed, J. Rerumareddi and A. Adamson: *The Journal of Physical Chemistry* **72** 1822 (1968)
19. R.M. Gavin: *J. Chem. Educ.*, **46** 413 (1969).

«SYNTHÈSE ET ETUDE PHARMACOLOGIQUE DE DÉRIVÉS AMINÉS DES LACTONES SPIROPOLYCYCLIQUES».

NICOLAS M. KOLOCOURIS*, G. FYTAS*, CLAUDE BRUNET**, MICHEL LUYCKX**

* Laboratoire de Pharmacie Chimique Université d' Athènes, 104 rue Solonos, Gr 10680 Athènes, Grèce.

** Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie, rue du Professeur Laquesse 59045 lille cedex, France.

(Received April 17,1984)

Sommaire

L' action du bromomagnésio-3 propionate d' éthyle sur la dihydro-5,6-11H-dibenzo [a,d] cyclohepténone-11 conduit à la formation d' un noyau spiranique γ -lactonique. La carboxylation de la spirolactone avec le carbonate de méthyl et de magnésium et l' application de la réaction de Mannich sur l' acide lactone formé fournit les dérivés aminés correspondants de la lactone spiropolycyclique. Ces aminolactones possèdent une activité antiagrégante plaquettaire remarquable et une action spasmolytique «musculotrope» au moins égale à celle de la papavérine.

Key words: amino lactones.

3', 4', 5', 6-tetrahydro-spiro[11H-dibenzo [a, d] cyclohepten-11, 2' (3'H)-furan]-5'-one

Introduction

Dans le cadre de l' étude que nous avons entreprise sur les dérivés aminés des γ -butyrolactones et des γ -spirolactones, nous avons synthétisé des produits repondant à la formule I du schéma I.

Les travaux qui ont été jusqu' à présent réalisés, peu nombreux d' ailleurs, ont révélé pour ce genre de produits des activités: antireserpinique, analgésique et antiarythmique.^{1,2,3,4}

Dans ce travail nous essayons faire un approche pharmacologique des produits du type I sous un aspect différent; ces produits ont été préparés en mettant au point une nouvelle méthode de synthèse des γ -spirolactones.

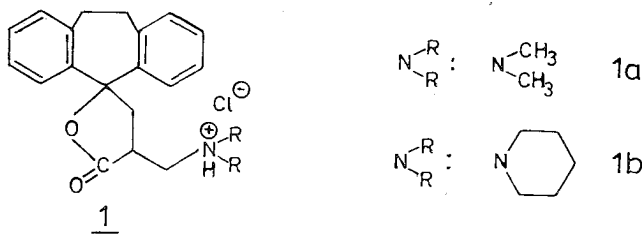


Schéma I

Les dérivés *1a* et *1b* ont été soumis à une étude pharmacologique relative à l'activité antispasmodique («neurotrope» et «musculotrope») et à l'activité antiagrégante plaquettaire.

L'étude de l'activité antispasmodique est justifiée par la structure des produits du type *1*; en effet il s'agit des esters d' aminoalcools dont les molécules contiennent les éléments structuraux nécessaires des anticholinergiques classiques.

Elles présentent la particularité de posséder le groupement volumineux tricyclique (blocking) et le groupement cationique liés entre eux par une chaîne que contient le groupement ester et qui fait partie d'un cycle de γ -butyrolactone qui est lié d'une manière spiranique avec le groupement tricyclique.

L'étude de l'activité antiagrégante plaquettaire a été inspiré par des recherches relativement récentes^{5,6,7,8} qui révèlent que la structure β -amino cétonique (bases de Mannich) est un excellent vecteur de propriétés anti-agrégantes. Parmi les nombreuses substances connues pour ces propriétés, on trouve la plupart des anti-inflammatoires non stéroïdiens et il semble bien que les relations entre ces deux types de propriétés sont étroites et expliquées partiellement par le rôle des prostaglandines.⁹

Etant donné que le reste β -amino cétonique existe dans la structure des aminolactones du type *1* nous avons soumis les produits *1a* et *1b* à l'étude de l'activité anti-agrégante plaquettaire.

Partie chimique

La préparation des aminospirolactones du type *1* a été réalisée en utilisant la dihydro-5,6-11H-dibenzo [a,d] cyclohepténone-11 **2** comme matière première. L'action du bromomagnésio-3 propionate d'éthyle sur la cétone **2** au sein de tétrahydrofuranne fournit la tétrahydro-3',4',5,6 spiro [11H-dibenzo [a,d] cycloheptène-11,2' (3'H)-furan] one-5' **3** avec une formation simultanée d'une quantité considérable de dihydro-5,6-11H-dibenzo [a,d] cyclohepténol-11 **4** et d'acrylate d'éthyle (schéma II).

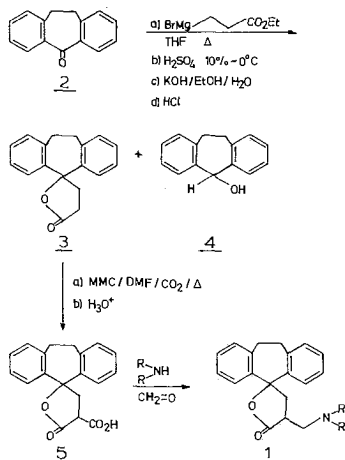


Schéma II

Nous nous sommes donc amenés à la conclusion que durant cette réaction-type Reformatsky- la réduction du carbonyle cétonique est considérablement favorisée par le déplacement d' un ion hydrure arraché du groupement méthylénique en position 2 du bromomagnésio-3 propionate d' éthyle. Cette réaction qui est pour la première fois utilisée, à notre connaissance, pour la préparation des spirolactones (et il s' agit évidemment d' une méthode générale) a le désavantage de fournir, dans notre cas au moins, la lactone 3 avec un faible rendement (13%).

Par contre elle présente l' avantage d' utiliser des produits commerciaux comme matières premières et nous permet d' obtenir en une seule étape et très pure cette lactone. Il faut signaler que la condensation selon Stobe de la cétone 2, mais aussi de la fluorénone, avec le succinate d' éthyle en présence de terBuOK suivie d' une hydrolyse acide ($\text{CH}_3\text{COOH-H}_2\text{O-HBr}$) de l' hémioester intermédiaire ne fournit pas la spirolactone 3, bien que cette méthode soit satisfaisante avec la benzophénone¹⁰.

La carboxylation de la spirolactone 3 avec le carbonate de méthyl et de magnésium (MMC)^{11,12,13,14} permet d' obtenir l' acide-lactone 5; l' application de la réaction de Mannich sur cet acide conduit aux aminospirrolactones 1.

Bien que la réduction de ces dernières avec le LiAlH_4 fournit quantitativement les aminodiols correspondants, tous les efforts de cyclisation de ces aminodiols en dérivés tétrahydrofuraniques ont échoué et des mélanges réactionnels nous avons isolé intacts les aminodiols malgré la variété de méthodes utilisées.

Partie expérimentale

Les points de fusion ont été pris dans un appareil de Büchi et ne sont pas corrigés. Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S et sont conformes aux valeurs théoriques à $\pm 0,4\%$. Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés sur un appareil Varian FT-80A en utilisant le CHCl_3 comme solvant et la TMS comme référence interne. Les spectres en IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 177.

Tétrahydro-3',4',5,6 spiro [11H-dibenzo [a,d] cycloheptène-11,2'(3'H)-furan] one-5' 3.

Dans 5,28g (0,22 gratoms) de tournures de magnésium on ajoute une petite quantité d' un mélange de 16g (0,077mole) de dihydro-5,6-11H-dibenzo [a,d] cyclohepténone-11 2, de 40g (0,22mole) de bromo-3 propionate d' éthyle et de 150 ml de tétrahydrofuranne anhydre de manière à couvrir le magnésium. Le démarrage de la réaction étant effectué par chauffage extérieur, on ajoute sous agitation et atmosphère d' azote le reste du mélange; l' addition se fait au goutte à goutte de façon en avoir une ébullition douce. Après l' addition, on continue chauffer pendant 45', puis, le mélange est décomposé, sous refroidissement, avec de l' acide sulfurique à 10%. On ajoute un excès d' eau et extrait trois fois à l' éther. Les couches éthérées unies sont lavées à l' eau, séchées sur Na_2SO_4 et évaporées sous pression réduite. Le résidu qui sent fort l' ester acrylique est additionné de 150ml d' éthanol et de 150ml de KOH à 25%. Le mélange est chauffé pendant 3h à reflux, laissé pendant une nuit et les solvants sont évaporés sous vide. Dans le résidu on ajoute de l' eau et extrait quelques fois à l' éther. Les couches éthérées unies, lavées à l' eau, séchées sur Na_2SO_4 et évaporées fournissent une quantité considérable de dihydro-5,6-11H-

dibenzo [a,d] cyclohepténol-11 4 (F=91-93°C, IR $\nu(\text{OH})$ 3350-3200 cm^{-1}). La couche aqueuse est acidifiée avec un grand excès de HCl conc., laissée au repos pendant 3h et extraite à un mélange d'ether-benzène 1/1. Les couches organiques unies sont lavées à l'eau, au Na_2CO_3 à 5%, de nouveau à l'eau, séchées sur Na_2SO_4 et évaporées sous pression réduite. Le résidu est filtré sur une colonne de 90g d'alumine neutre en utilisant ether-benzène 1/1 comme solvant d'éluion. Après évaporation des solvants le résidu est recristallisé dans l'ether.

Rdt: 2,6g (13%)* F=228°C dec. (ramol. \sim 135°C), IR (KBr) $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1768 cm^{-1} RMN (CDCl_3) δ 2,35-3,90 ppm (m, 8H, 3', 4'-furanniques-H, 5,6-cycloheptaniques-H), 6,42-7,65 ppm (8H,m, aromatiques-H).

Analyse: ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2$) %Calc. C=81,81 H=6,06 %Tr. C=81,74 H=6,18.

Acide oxo-5' tétrahydro-3',4',5,6 spiro [11H-dibenzo[a,d] cycloheptène-11,2' (5'H) -furan] carboxylique-4 5.

6,1g de lactone 3 sont chauffés à léger reflux avec un excès de réactif MMC sous courant de CO_2 pendant 8h. On décompose d'abord avec de la glace puis avec de HCl conc. On filtre le précipité formé, le lave à l'eau et le dissout dans un mélange ether-benzène 1/1. On traite cette solution avec du NaHCO_3 à 10% ** et les couches bicarbonatées unies sont acidifiées, sous refroidissement, avec HCl 1/1. Le produit formé est filtré, séché à l'air et chauffé pendant quelques minutes dans 30 ml de benzène anhydre à l'ébullition. On évapore le solvant sous vide et répète le même travail deux fois encore (absence de la bande OH à l'infra-rouge). Le résidu est trituré dans l'ether et l'acide formé filtré. On recristallise dans l'ether. Rdt=80%, F=169°C (déc.) (ether) IR (KBr): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1780 cm^{-1} (γ -lactone), $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1680 cm^{-1} (carboxyle), RMN (CDCl_3): δ 2,55-3,95 ppm (m, 7H, 3',4' furanniques-H, 5,6-cycloheptaniques-H), 6,40-7,75 ppm (m, 8H, aromatiques-H), 10,25 ppm (s, 1H, CO_2 H). Analyse: ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_4$) %Calc. C=74,02 H=5,19 %Tr. C=73,78 H=5,08.

Diméthylaminométhyl-4' tétrahydro-3',4',5,6 spiro [11H-dibenzo[a,d] cycloheptène-11,2' (5'H) -furan] one-5' 1a ($R_2\text{N}$: $(\text{CH}_3)_2\text{N}$).

Dans une solution de 1,2g (0,0039 mole) d'acide-lactone 5 dans 10ml d'éthanol absolu, on ajoute sous agitation et refroidissement 3,2 ml d'une solution éthanolique saturée de diméthylamine. Après 10 min on ajoute très lentement (30 min) et dans les mêmes conditions, 1,2 ml d'une solution saturée de formol. On agite pendant 4h à la température ambiante (\sim 25°C), ajoute dans les mêmes conditions 1ml de solution de diméthylamine et 0,3 ml de solution de formol et continue l'agitation pendant 24 h. On verse le mélange dans de l'eau et de la glace, extrait trois fois à l'ether, lave très bien à l'eau les couches étherées unies et sèche sur Na_2SO_4 . Après

* En utilisant une méthode analogue nous avons synthétisé à partir de la 9H-fluorénone-9, la dihydro-3',4' spiro [9H-fluorèn-9,2' (5'H) -furan] one-5' avec un rendement \sim 5%, F= 136° (ether), IR $\nu(\text{C}=\text{O})$:1768 cm^{-1} RMN (CDCl_3) δ 2,40-3,25 ppm (4H, m, 3',4'-furanniques-H), 6,85-7,65 ppm (m, 8H, aromatiques-H).

Analyse: ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2$) %Calc. C=81,35 H=5,08 %Tr. C=81,29 H=5,15.

** Dans le cas où il y a précipitation du sel de sodium, peu soluble dans l'eau, on le filtre, le lave à l'ether, l'ajoute dans un excès d'eau et acidifie avec HCl.

évaporation du solvant et cristallisation dans le n-pentane, on recristallise dans un mélange éther-n-pentane*.

Rdt (en base): $\sim 80\%$, $F_{HCl} = 202^\circ C$ (éthanol-éther), IR (KBr): $\nu(C=O)$ 1768 cm^{-1} (γ -lactone), RMN (base- $CDCl_3$) δ 2,12 ppm (s, 6H, $(CH_3)_2N$), 2,60-3,82 ppm (m, 9H, 3',4'-furanniques-H, 5,6-cycloheptaniques-H, CH_2-N), 6,85-7,45 ppm (m, 8H, aromatiques-H).

Analyse: $(C_{21}H_{24}ClNO_2)$ (Chlorhydrate)

%Calc. C=70,48 H=6,71 Cl=9,93 N=3,91

%Tr. C=70,13 H=6,91 Cl=9,85 N=3,79

Pipéridylméthyl-4' tétrahydro-3',4',5,6 spiro [11H-dibenzo [a,d] cycloheptène-11,2' (5'H)-furan] one-5' 1b (R_2N :pipéridyle).

On la prépare comme la 1a avec un rendement de 94%. F_{HCl} 201°C (éthanol-éther), IR (KBr): $\nu(C=O)$ 1770 cm^{-1} RMN (base- $CDCl_3$) δ 1,23-1,85 ppm (m, 6H, 3,4,5-pipéridiniques-H), 2,18-3,95 ppm (m, 13H, 2,6-pipéridiniques-H, 3',4'-furanniques-H, 5,6-cycloheptaniques-H, CH_2N), 6,78-7,72 ppm (m, 8H, aromatiques-H)

Analyse: $(C_{24}H_{28}ClNO_2)$.

%Calc. C=72,45 H=7,04 Cl=8,93 N=3,52

%Tr. C=72,21 H=7,01 Cl=8,69 N=3,47

Partie pharmacologique

Activité Antispasmodique

L'activité antispasmodique éventuelle des différents composés est évaluée par inhibition des contractions au niveau de l'iléon isolé de cobaye provoquées soit par le chlorure d'acétylcholine (1.10^{-7} g/ml soit par le chlorure de baryum (1.10^{-4} g/ml). Après avoir déterminé pour chaque produit testé le temps optimal d'action, nous calculons à partir de résultats obtenus avec différentes concentrations, les concentrations efficaces 50, c'est à dire les concentrations capables de diminuer de 50% la contraction engendrée par les deux agents spasmodiques.

Résultats Activité antispasmodique

Produit N°	Acétyl choline 1.10^{-7} g/ml		BaCl ₂ 1.10^{-4} g/ml	
	DE ₅₀ en g/ml	temps optimal d'action	DE ₅₀ en g/ml	temps optimal d'action
1a	1.10^{-6}	1'	$2,5.10^{-6}$	1'
1b	$7,5.10^{-6}$	1'	$7,5.10^{-6}$	1'
	sulfate d'atropine $7,5.10^{-9}$	2'	Chlorhydrate de papaverine 1.10^{-5}	2'

* Les bases de Mannich ainsi obtenues contiennent en quantité variable le dérivé méthylénique correspondant. Les facteurs qui doivent être pris en considération pour minimiser cette réaction secondaire est la vitesse d'addition de la solution du formol, la durée de la réaction, la température à laquelle est effectuée la réaction et en général la température à laquelle sont effectués l'isolement et la purification de la base qui doit être gardée à basse température.

On observe que l'activité spasmolytique «neurotrophe» des dérivés *1a* et *1b* demeure plutôt discrète. Par contre l'activité spasmolytique «musculotrophe» est légèrement supérieure de celle du chlorhydrate de papavérine.

Activité antiagrégante plaquettaire

Le sang humain est dilué au dixième avec du citrate de sodium à 3,8%. Il est centrifugé pour l'obtention du plasma riche en plaquettes (PRP) (250.000/mm³) et du plasma pauvre en plaquettes (PPP) (50.000/mm³). Cette opération est réalisée par dilution avec du tampon Michaelis pH 7,4 (CH₂OH)₃≡C-NH₂ (tris hydroxyméthyl) aminométhane.

L'agent agrégant utilisé est l'adénosine diphosphate (ADP STAGO^R) qui est diluée extemporanément avec du tampon Michaelis de façon à obtenir des concentrations finales comprises entre 0,5 et 1.10⁻⁶M.

L'agrégation plaquettaire est étudiée par la méthode photométrique de BORN. Nous avons utilisé un agrégomètre LABINTEC dont la vitesse d'agitation est fixée à 1.100 tours/minute et la température d'incubation à 37°C. Cet agrégomètre est couplé à un enregistreur dont la sensibilité est ajustée, pour chaque plasma, de façon à obtenir une transmission optique de 10% pour le PRP et de 90% pour le PPP. Les produits *1a* et *1b* sont dissous dans du tampon Michaelis et le pH de la solution ajusté entre 6,6 et 7,6. Chaque produit a fait l'objet d'une quinzaine d'expérimentations à des concentrations différentes et réparties autour de la DI₅₀ estimée par une première approche expérimentale.

Le mélange de 0,20ml de PRP et de 0,02 ml de la solution à tester est incubé 5 min à 37°C et sous agitation avant l'addition, à la microsiringue, de la quantité nécessaire d'agent agrégant. Le volume final est toujours de 0,24 ml.

L'enregistrement continu traduit les variations de densité optique sous forme de courbes différentes selon la concentration de l'agent agrégant et la réponse propre à chaque plasma. Les résultats sont interprétés en fonction de la réponse de plasmas témoins, assurant le contrôle de l'activité des réactifs.

Les pourcentages d'inhibition de l'agrégation plaquettaire sont obtenus par le rapport des hauteurs maximales de la courbe d'agrégation témoin et de la courbe d'agrégation en présence de l'agent inhibiteur *1a* et *1b*.

L'estimation des CI₅₀ (concentrations inhibitrices réduisant de 50% le phénomène d'agrégation) avec leurs limites de confiance à 95% est effectuée sur ordinateur Apple III¹⁵: un calcul de régression permet d'établir une relation entre le pouvoir inhibiteur (PI) et la concentration molaire (c) des produits en vue de la détermination de la CI₅₀. En réalité, pour rendre la variable gaussienne et réaliser une régression linéaire, nous avons établi une équation du type: Probit (PI) = a log c + b. Un test de Chi 2 est réalisé pour vérifier le bien fondé de cette relation et l'hypothèse de normalité.

Résultats

Produit	CI ₅₀ en M/l avec limites de confiance à 95%
<i>1a</i>	1,08.10 ⁻⁴ < 1,31.10 ⁻⁴ < 1,53.10 ⁻⁴
<i>1b</i>	2,28.10 ⁻⁴ < 2,75.10 ⁻⁴ < 3,32.10 ⁻⁴

On observe que le dérivé *1a* est environ deux fois plus actif que le *1b*.

L'activité des dérivés *1a* et *1b* comparée à celle d'autres produits étudiés dans des conditions analogues semble très intéressante. Ainsi l'acétyl salicylate de lysine (Aspegic^R) qui est le produit de comparaison habituel a une CI_{50} de l'ordre de $3,1 \cdot 10^{-3} M$ c.a.d. dix fois plus faible que celle des dérivés *1a* et *1b*^{16,17,18} Aussi J. MIGNÉ et collab.⁹ a déterminé les CI_{50} pour les composés suivants: acide métiapizine: $2,2 \cdot 10^{-3} M$, kétoprofen: $2,4 \cdot 10^{-3} M$ et indométacine: $4,5 \cdot 10^{-3} M$.

En conclusion les dérivés *1a* et *1b* possèdent une activité antiagrégante plaquettaire satisfaisante, comparable à celle de β -amino cétones déjà étudiées.

Summary

Synthesis and pharmacological study of spiropolycyclic lactone aminoderivatives

The action of Ethyl 3-bromomagnesiopropionate on the 5,6-Dihydro-11H-dibenzo [a,d] cyclohepten-11-one led to the formation of the corresponding polycyclic spiro γ -lactone. α -Carboxylation of this compound with Methylmagnesium carbonate, followed by Mannich reaction, afforded aminoderivatives of the above spirolactone. These aminolactones appeared considerable inhibition of blood platelet aggregation and musculotropic spasmolytic activity at least equal to papaverine.

Περίληψη

Σύνθεση και φαρμακολογική μελέτη αμινικών παραγώγων σπειροπολυκυκλικών λακτονών

Η επίδραση του 3-βρωμομαγνησιοπροπιονικού αιθυλεστέρα στην 5,6-διϋδρο-11H-διβενζο[a,d] κυκλοεπτεν-11-όνη έχει σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό σπειρανικού γ -λακτονικού δακτυλίου. Η καρβοξυλίωση της σπειρολακτόνης με ανθρακικό μεθυλομαγνήσιο και η εφαρμογή της αντιδράσεως Mannich στο σχηματιζόμενο λακτονοξύ οδηγεί στα αντίστοιχα αμινικά παράγωγα της σπειροπολυκυκλικής λακτόνης. Οι αμινολακτόνες αυτές παρουσιάζουν αξιόλογες αντισυγκολλητικές ιδιότητες των αιμοπεταλίων και «μύοτροπη» σπασμολυτική δράση τουλάχιστον ίση με την παπαβερίνη.

Bibliographie

1. Eugster C.H., Denss R., Habliger F., Hofen B. Pfister R. et Zimmermann M: *U.S. Pat.* 2,895,965 (1958).
2. Monkovic I., Perron Y.G., Martel R., Simpson W.J. et Gylys J.A.: *J. Med. Chem.* **16**, 403 (1973).
3. Tsatsas G., Costakis E. et Foscolos G.: *Fr. Pat.* 2,467, 201 (1981).
4. Kolocouris N. et Costakis E.: publication à paraître *Chimika Chronika New Series*.
5. Cazin J.C., Lesieur D., Lespagnol C., Cazin M., Lemaire P. et Brunet C.: *Eur. J. Med. Chem.* **11**, 33, (1976).
6. Cazin M., Lesieur I., Boniface B., Boniface M., Lesieur D. et Cazin J.C.: *Acta Therapeutica* **6**, 205, (1980).
7. Lespagnol C., Cazin J.C., Lesieur D., Cazin M. et Dubreuil L.: *Bull. Soc. Pharm. Lille* **31**, 171, 1975.
8. Dimmock J.R., Hamon N.W., Hindwarsh K.W., Mills D.G., Negrave I.E., Rank G.H. et Robertson A.J.: *J. Pharm. Sci.* **65**, 482, (1976).

9. Migne J., Santonja R. et Kunz S.: *Thérapie* **28**, 861, (1973).
10. Johnson W.S., Petersen J.W. et Schneider W.P.: *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 74, (1947).
11. Finkbeiker H. et Stiles M.: *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 616 (1963).
12. Finkbeiker H.: *J. Org. Chem.* **30**, 3414, (1965).
13. Martin J., Wotts P.C. et Johnson F.: *Chem. Comm.* 27 (1970).
14. Stiles M. et Finkbeiner H.: *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 505, (1959).
15. Cazin J.C. Determination of a lethal dose 50 by the method of Probit on Apple Computer TIPS, accepté par comité de lecture Dec. 1983.
16. O'Brien J.R.: *Lancet* **11**, 204, (1968).
17. Prost R.J.-Dvojakovic, Lecrubier C.H. et Samana M.: *Thérapie* **30**, 137, 1975.
18. Zucker M.B. et Peterson J.: *J.Lab. Clin. Med.* **76**, 66, (1970).

CONDUCTANCE OF KCl IN ACETONITRILE-WATER MIXTURES AT 10°-30° C

N. PAPADOPOULOS and G. RITZOULIS

*Aristotelian University of Thessaloniki
Lab. of Phys. Chemistry, Thessaloniki, Greece*

(Received July 16, 1984)

Summary

Conductance measurements have been carried out on solutions of KCl in acetonitrile-water mixtures. The equivalent conductance at infinite dilution and the association constant of KCl have been determined at 10°, 15°, 20°, 25° and 30° C. The experimental data have been analysed by use of the Lee-Wheaton conductance equation. The activation energy of the conductance process has been also calculated according to the transition state theory.

Key words: Conductance, Association constant, Activation energy, Potassium Chloride, Acetonitrile-Water.

Introduction

Studies of electrolytic conductance have always been an important source of information concerning ions in solution. Most current theories of electrolytic conductance have one feature in common:^{1,2} They consider the ions as rigid, uniformly charged, unpolarizable spheres. The solvent is taken as a continuum of dielectric constant D and viscosity η . (The bulk values for the pure solvent). This is the so called "primitive" model. As far as long range interactions between ions are concerned, the model is valid in the low concentration limit. But as regards ion-solvent interactions the model is at best a doubtful approximation. The advantage of this model is that it is simple, easy to manipulate and provides an easily comprehended model. An obvious improvement of the model³ is to retain the continuum concept intact but allowance to be made for dielectric loss, variation of viscosity due to structure breaking etc.; i.e. a layer of solvent in contact with the ion is assumed to have properties different from the solvent in bulk. The movement of an ion in an electrolytic solution is best described by the transition state theory.⁴ This theory considers each ion enclosed in a cage of surrounding solvent molecules. Random thermal motion inside the cage will continue until a situation arises in which the ion has sufficient energy ΔG and a gap exists between the surrounding molecules. The ion will then escape from this cage into another. The model of the transition state theory is too complex to be useful for the analysis of conductance data. Its usefulness lies rather in establishing certain relationships leading to thermodynamic properties of activation whose experimental values will provide further insight into the phenomenon of ionic transport.

In this work we examine the conductance and thermodynamic behaviour of KCl in acetonitrile-water mixtures at 10, 15, 20, 25, 30°C. The conductance data were analysed using the Lee-Wheaton conductance equation. The enthalpy of activation of the conductance process was calculated using a modified equation based on the transition state theory.

Experimental

KCl (Merck suprapure) was used as received after drying at 400° C for 6 hours.

Acetonitril (Merk p.a.) was passed through molecular sieves 3 Å, distilled and the middle fraction was collected. It's specific conductance was better than $1 \cdot 10^{-8}$. Conductivity water was obtained from a millipore apparatus yielding pure water of specific conductivity $5 \cdot 10^{-8}$. ($\text{mho} \cdot \text{cm}^{-1}$).

All solutions were maintained in a Leeds and Northrup oil bath thermostat. Resistance measurements were carried out on a Jones and Joseph type alternate current bridge and the balancing point was determined by a digital voltmeter. The Erlenmeyer type cells used were similar to those proposed by Daggett, Bair and Kraus.⁵ Cell constants were determined to within 0.02% precision at various times with aqueous potassium chloride.⁶ The cell constant was assumed to be temperature independent. This is justified by the calculations of cells of different shapes by Robinson and Stokes.⁷ We confirmed this result indirectly, by determining the conductance in three cells of different geometry at 10° and 30°C. For all the cells the conductance ratios were the same.

The conductance of each solution was determined by immersing the conductance cell in the thermostat and by measuring the resistance for a series of temperatures ranging from 10° - 30°C. The temperature was determined with a certified thermometer.

All solutions were prepared by weight corrected to vacuum values with density data. The volume concentration was calculated from the weight concentration and density using the relationship:

$$c = \frac{m \cdot d}{1 + 0.001 m \cdot M} , \quad m = \frac{A_v}{B_v \cdot M} \quad (1)$$

where m is the molality of the solution, M the molecular weight of the solute. A_v , B_v are the weights of the solute and solvent respectively corrected to vacuum and d the density of the solution. The densities of the dilute solutions were assumed equal to that of the pure solvent.

Solutions of different concentration were prepared by successive additions of a concentrated stock solution.

A typical concentration run was as follows:

The solvent mixtures were prepared directly in the conductivity cell. The cell was immersed in the thermostat and the solvent was stirred magnetically. Suitable quantities of stock solutions were added in the cell by means of a weight burette and the concentration each time was calculated. After each addition of stock solution the

resistance of the solution was measured at four frequencies from 10-30°C. The true resistance was obtained by linear extrapolation of resistance v.s. reciprocal of frequency to infinite frequency according to the relation:⁸

$$R_{\text{obs}} = R_{\text{inf}} + k \cdot f^{-1} \quad (2)$$

where k is a constant and f the frequency. Resistances were accurate to 0.1 ohm.

Densities of the mixed solvents were determined with a calibrated Sprengel pycnometer.

The viscosity of the solvent mixtures was measured with an Ubbelohde viscometer. The viscometer had two platinum electrodes soldered on it and the time that was needed for the liquid to pass the two electrodes was measured electronically. All viscosity measurements were carried out in the Leeds and Northrup high precision thermostat that was used for the conductance measurements.

Measurements of the dielectric constant of the solvent mixtures were carried out with a WTW model DM-O1 dipolmeter.

Analysis of the experimental results

Conductance data for a given system can provide three parameters. The value of the equivalent conductance Λ_0 , the value of the association constant K_A , and the value of the distance of the closest approach of ions R . The values of these parameters depend on the equation that has been used for the analysis of the experimental data. There exists a number of conductance equations.⁹⁻¹⁴ The most of them are based on the "primitive model" and they differ in the mathematical treatment used and in the assumptions and simplifying approximations made in their derivation. In 1978 appeared two new equations¹⁵⁻¹⁶ based upon a model similar to that of Gurney cosphere.¹⁷ In this "refined model", ionic association was taken into account from the start, rather than simply being used to account for deviations from the behaviour expected on the assumption of complete dissociation. The distance of closest approach of free ions R , was defined as the distance from the reference ion beyond which the solvent can be treated as a continuum and within which ions are treated as paired provided that unique partners can be statistically defined. We have treated our experimental data by the method proposed by A. Pethybridge¹⁸ which uses the Lee- Wheaton equation for the special case of a single symmetrical electrolyte by reduction of the general equation. The data set ((C_i, Λ_i) , d , η , D , T) was put into the program. The Λ_0 and K_A values were deduced from the equations:

$$\Lambda = \gamma \Lambda_0 [1 + C_1(\epsilon\kappa) + C_2(\epsilon\kappa)^2 + C_3(\epsilon\kappa)^3] \frac{\rho\kappa}{1 + \kappa R} [1 + C_4(\epsilon\kappa) + C_5(\epsilon\kappa)^2 + \kappa R/12] \quad (3)$$

$$\epsilon = \frac{z^2 e^2}{DkT}, \quad \kappa^2 = \frac{8\pi N e^2 z^2 c}{1000 DkT}, \quad \rho = \frac{F \zeta e |z|}{3\pi \eta}$$

$$K_A = 1 - K_A C \gamma f / (1 - \gamma)$$

$$-\ln f = \beta \kappa / 2 (1 + \kappa R) \quad \beta = e^2 / DkT$$

for Λ_0 and K_A values which minimize

$$\sigma_{\Lambda}^2 = \frac{\sum_j (\Lambda_j (\text{cal})^2 - \Lambda_j (\text{obs})^2)^2}{(n-2)} \quad (4)$$

for various R values (In the above equation all symbols have their usual meaning.

No sharp minimum in the $\sigma\%$ - R plots were observed.

It is well known that for systems where the extent of ion association is small analysis of conductance data using curve fitting methods with conductance equations based on the primitive model shows the existence of a wide range of (R, K_A) pairs giving almost equal good fits to the experimental data.¹⁹ Because of this problem the analysis of data for such systems has presented some difficulty. Using the Lee-Wheaton conductance equation a very similar effect has been observed. The reason is quite straightforward: The effect on Λ_0 of the nonconducting ionpairs is opposite to that of higher terms of the long range forces. Increasing R shifts a calculated conductance curve upward while increasing association shifts it downward. The consequence of the two opposing effects of the two parameters results in a band of paired values all of which reproduce the data well.

In order to treat data for which the $\sigma\%$ - R plots do not show a sharp minimum, (as in our case), the R value is assumed to be equal to: $R = a + d$ where a is the sum of the crystallographic radii of the ions and d is given by the formula:

$$d = 1.183 (M/\rho)^{1/3} \text{ \AA} \quad (5)$$

where M is the molecular weight of the solvent and ρ its density. For mixed solvents M is replaced by the mole-fraction average molecular weight.

$$M_{\text{av}} = M_1 M_2 / (w_1 M_2 + w_2 M_1) \quad (6)$$

where w_1 is the mole fraction of the first component of molecular weight M_1 and w_2 is the mole fraction of the second component of molecular weight M_2 .

Results

The properties of the water-acetonitrile solvent mixtures over the entire range of composition and at the five temperatures used in this study are listed in table I. The measured equivalent conductances Λ at the concentrations c in equivalent per liter for dilute solutions of potassium chloride are listed in table II. The values in pure water are omitted because they have been previously published.²⁰

Equivalent conductances at infinite dilution Λ_0 , standard deviations $\sigma_{\Lambda} \% = 100 \sigma_{\Lambda}/\Lambda$ and association constants K_A , calculated from the experimental data by means of the Lee-Wheaton equation, are listed in table III. In table III are listed the association constants calculated by means of the Bjerrum equation at 25° C as well.

TABLE I. Physical constants for acetonitrile-water mixtures.

Wt% Acet.	10°C		
	ϵ	η	ρ
10	80.7	0.0148	0.9871
30	70.4	0.0135	0.9435
50	59.0	0.0107	0.9018
70	49.8	0.0075	0.8572
90	41.9	0.0045	0.8144
15°C			
10	78.9	0.0126	0.9853
30	68.8	0.0116	0.9410
50	58.1	0.0093	0.8980
70	48.8	0.0065	0.8527
90	41.1	0.0043	0.8094
20°C			
10	77.1	0.0113	0.9832
30	67.2	0.0103	0.9380
50	56.8	0.0084	0.8938
70	47.8	0.0061	0.8482
90	40.2	0.0041	0.8041
25°C			
10	75.3	0.0098	0.9811
30	65.6	0.0092	0.9346
50	55.7	0.0075	0.8896
70	46.8	0.0056	0.8433
90	39.4	0.0036	0.7987
30°C			
10	73.6	0.0086	0.9786
30	64.0	0.0082	0.9320
50	54.4	0.0067	0.8851
70	45.8	0.0052	0.8390
90	38.6	0.0035	0.7935

TABLE II. Equivalent conductance of KCl in acetonitrile-water mixtures.

10°C					
(c: mol.lit ⁻¹ , Λ : mho·cm ² ·mol ⁻¹)					
10% Acet. (w/w)		30% Acet. (w/w)		50% Acet. (w/w)	
c × 10 ⁴	Λ	c × 10 ⁴	Λ	c × 10 ⁴	Λ
6.779	91.742	7.334	84.977	9.955	78.979
19.635	90.735	19.189	83.960	21.657	77.480
32.397	90.079	29.116	83.211	32.610	76.459
47.789	89.469	36.739	82.632	47.306	75.377
55.497	89.227	45.519	82.370	62.307	74.431
65.451	88.950	56.994	81.872	71.979	73.979
79.697	88.586	65.836	81.582	81.171	73.597
		73.169	81.335		
70% Acet. (w/w)		90% Acet. (w/w)			
c × 10 ⁴	Λ	c × 10 ⁴	Λ		
10.351	79.538	4.966	112.174		
21.299	76.983	11.525	108.164		
33.887	74.833	18.462	104.819		
45.562	73.163	25.415	102.008		
57.695	71.774	29.243	100.645		
70.471	70.462	32.949	99.471		
83.063	69.321				
96.581	68.225				
15°C					
(c: mol.lit ⁻¹ , Λ : mho·cm ² ·mol ⁻¹)					
10% Acet. (w/w)		30% Acet. (w/w)		50% Acet. (w/w)	
c × 10 ⁴	Λ	c × 10 ⁴	Λ	c × 10 ⁴	Λ
6.766	104.40	7.315	95.993	9.912	89.072
19.598	103.19	19.138	94.793	21.565	87.352
32.337	102.40	29.048	93.950	32.470	86.234
47.701	101.69	36.700	93.208	47.103	85.000
55.395	101.40	45.454	92.708	62.040	83.915
65.330	101.06	56.895	92.358	71.586	83.506
79.550	100.66	65.712	91.997	80.742	83.067
		73.024	91.693		
70% Acet. (w/w)		90% Acet. (w/w)			
c × 10 ⁴	Λ	c × 10 ⁴	Λ		
10.297	89.247	4.935	121.484		
21.188	86.445	11.454	117.120		
33.709	84.071	18.347	113.497		
45.323	82.276	25.258	110.467		
57.392	79.255	29.062	108.938		
82.627	77.978	32.745	107.699		
96.074	76.784				

TABLE II continued

(c: mol.lit⁻¹, Λ : mho·cm²·mol⁻¹)

10% Acet. (w/w)		30% Acet. (w/w)		50% Acet. (w/w)	
c × 10 ⁴	Λ	c × 10 ⁴	Λ	c × 10 ⁴	Λ
6.752	117.59	7.297	107.29	9.866	99.517
19.557	116.15	19.092	105.87	21.465	97.621
32.268	115.24	28.970	105.01	32.320	96.390
47.599	114.40	36.555	104.29	46.886	94.947
55.277	114.10	45.290	103.92	61.754	93.824
65.191	113.67	56.707	103.04	71.340	93.168
79.380	113.21	65.505	102.88	80.450	92.737
		72.802	102.56		

70% Acet. (w/w)		90% Acet. (w/w)	
c × 10 ⁴	Λ	c × 10 ⁴	Λ
10.243	99.240	4.902	131.04
21.076	96.124	11.378	126.32
33.532	93.495	18.226	122.41
45.083	89.803	25.090	119.12
57.089	88.205	28.869	117.56
82.191	86.814	32.528	116.13
95.561	85.479		

25°C

(c: mol.lit⁻¹, Λ : mho·cm²·mol⁻¹)

10% Acet. (w/w)		30% Acet. (w/w)		50% Acet. (w/w)	
c × 10 ⁴	Λ	c × 10 ⁴	Λ	c × 10 ⁴	Λ
6.738	131.29	7.271	119.47	9.819	110.37
19.517	129.68	19.023	117.79	21.363	108.23
32.203	128.57	28.865	116.77	32.166	106.85
47.503	127.61	36.422	116.14	46.662	105.24
55.165	127.25	45.126	115.53	61.459	103.96
65.058	126.96	56.501	114.83	71.000	103.28
79.219	126.21	65.268	114.33	80.067	102.75
		72.538	113.96		

70% Acet. (w/w)		90% Acet. (w/w)	
c × 10 ⁴	Λ	c × 10 ⁴	Λ
10.183	109.47	4.871	140.83
20.954	106.09	11.305	135.75
33.338	103.248	18.108	131.52
44.823	101.108	24.928	127.98
56.760	99.211	28.683	126.28
69.328	97.168	32.317	124.717
81.716	95.895		
95.015	94.433		

TABLE II continued

(c: mol.lit⁻¹, Λ : mho-cm²·mol⁻¹)

10% Acet. (w/w)		30% Acet. (w/w)		50% Acet. (w/w)	
c × 10 ⁴	Λ	c × 10 ⁴	Λ	c × 10 ⁴	Λ
6.720	145.38	7.251	131.97	9.770	121.56
19.465	143.50	18.970	129.93	21.255	119.16
32.117	142.30	28.784	128.79	32.004	117.65
47.377	141.29	36.321	128.09	46.427	115.91
55.018	140.81	45.001	127.37	61.150	114.42
64.886	140.32	56.344	126.61	70.643	113.46
79.009	139.66	65.086	126.04	79.665	113.08
		72.336	125.61		
70% Acet. (w/w)		90% Acet. (w/w)			
c × 10 ⁴	Λ	c × 10 ⁴	Λ		
10.131	119.89	4.838	150.86		
20.847	116.22	11.228	145.35		
33.168	113.13	17.986	140.83		
44.591	110.80	24.760	137.02		
56.470	108.73	28.494	135.14		
68.974	106.82	32.104	133.47		
81.299	105.14				
94.531	103.54				

TABLE III. Conductance parameters for KCl in acetonitrile-water mixtures.

Wt% Acet.	10°C			
	Λ_0	K_A	σ_Λ %	
10	93.22	0.29	0.02	
30	86.81	1.50	0.08	
50	81.91	4.24	0.06	
70	84.68	16.63	0.05	
90	119.21	39.83	0.10	
	15°C			
10	106.11	0.43	0.03	
30	98.08	1.80	0.12	
50	92.34	4.03	0.10	
70	94.89	16.46	0.61	
90	129.04	40.62	0.10	
	20°C			
10	119.51	0.67	0.05	
30	109.68	1.61	0.11	
50	103.21	4.28	0.07	
70	105.40	15.54	0.08	
90	139.15	41.41	0.09	
	25°C			
10	133.48	0.71	0.09	K_A (Bjerrum) 0.74
30	122.16	1.56	0.04	1.59
50	114.51	4.40	0.08	4.72
70	116.25	16.70	0.11	7.91
90	149.68	41.39	0.12	17.20
	30°C			
10	147.82	0.75	0.07	
30	134.93	1.81	0.07	
50	126.22	4.64	0.12	
70	127.23	16.48	0.07	
90	160.29	42.97	0.12	

Discussion

There is an observation of Kohlrausch that the temperature coefficients for the conductance of ions are in inverse ratio to the conductances themselves. The transition state theory gives a theoretical relation:²¹

$$\lambda_0 = \frac{zeF}{6h} L^2 \exp\left(-\frac{\Delta G_0^\ddagger}{RT}\right) \quad (7)$$

L = is the distance between adjacent equilibrium positions of the liquid; the jump distance.

ΔG^\ddagger = is the Gibbs free energy required for the unit displacement of one mole of ions.

All the other symbols have their usual meaning.

Because there is a lack of transfer numbers it is impossible to check this equation. The following modified equation is applicable to our case:^{22, 28}

$$\ln \Lambda_0 + 2/3 \ln p = -\frac{\Delta H_0^\ddagger}{R \cdot T} + C \quad (8)$$

$$\text{where } \Delta H_0^\ddagger = t_+ \Delta H_0^\ddagger + t_- \Delta H_0^\ddagger \quad (9)$$

C an integration constant and the density of the solvent.

In fig 1 the plots of $\ln \Lambda_0 + 2/3 \ln p$ give straight lines in accordance with the above equations. From these plots the ΔH_0^\ddagger values are obtained. The ΔH_0^\ddagger values are given in table IV. The values of ΔH_0^\ddagger decrease as the solvent mixture is enriched in acetonitrile. This result further supports that the addition of acetonitril in water decreases water structure.²³⁻²⁵

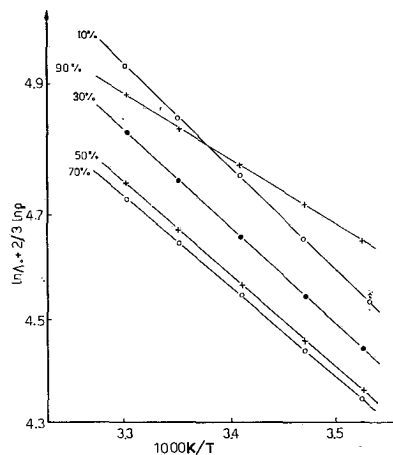


FIG. 1: Plot of $\ln \Lambda_0 + 2/3 \ln p$ vs $1/T$.

TABLE IV. Values of ΔH_0^\ddagger of activation of the conductance process of KCl in acetonitrile-water mixtures.

% w/w acet.	ΔH_0^\ddagger (kJ)
10	16.3
30	15.3
50	14.8
70	14.1
90	10.4

The Walden product (fig 2) steadily decreases from its high value typical of water solutions to lower values in solvent mixtures rich in organic solvent. It is well known that generally the higher the structure breaking properties of the ions are, the greater the decrease of the Walden product in media less structured than water. The K^+ and Cl^- are both structure breaking ions and thus the Walden product should be less than in water.

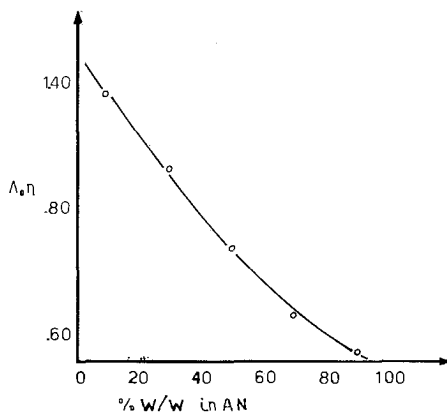


FIG. 2: Variation of Walden product for KCl in water-acetonitrile mixtures at 25°C.

The tendency of ions to associate in pairs is dependent upon a balance of coulombic, thermal and solvation forces. Where attractive electrostatic forces between ions are large, ion pairs will tend to form and will be reasonably stable. When only coulombic and thermal forces are taken into account then the Bjerrum equation can be used in order to predict the magnitude of K_A . When in addition to thermal and Coulombic forces short range interactions exist the Bjerrum equation must be corrected by the addition of the factor $(-\Delta G^*/RT)^{26, 27}$ where ΔG^* is the free energy of association due to non coulombic interactions. The values of K_A for solvent mixtures up to 50% w/w in acetonitrile obtained conductimetrically are in good agreement with those calculated from the Bjerrum equation. In the case of 70% w/w and 90% w/w the values found conductimetrically are considerable higher than those calculated from the Bjerrum equation, suggesting the existence of specific solute-solvent interactions.

Περίληψη

Αγωγιμότητα του KCl σε μίγματα ακετονιτριλίου - νερού στους 10° έως 30°C

Στην εργασία αυτή μελετήθηκε η αγωγιμομετρική και η θερμοδυναμική συμπεριφορά του KCl στο μικτό διαλυτικό σύστημα ακετονιτριλίου - νερού. Βρέθηκε ότι το KCl μέσα στο διαδικό αυτό σύστημα παρουσιάζει μικρή σύζευξη και ότι η ισοδύναμη αγωγιμότητα απείρου αραιώσεως Λ_0 αρχικά ελαττώνεται καθώς αυξάνει η περιεκτικότητα του μίγματος σε ακετονιτρίλιο και στην συνέχεια αυξάνει. Το γινόμενο Walden δείχνει μία μονότονη και συνεχή ελάττωση καθώς αυξάνει η περιεκτικότητα του διαλυτικού μέσου σε ακετονιτρίλιο. Η αύξηση της θερμοκρασίας μεταβάλλει πολύ σημαντικά την ισοδύναμη αγωγιμότητα απείρου αραιώσεως και μάλιστα αυτή αυξάνει καθώς αυξάνει η θερμοκρασία. Η σταθερά σύζευξης των ιόντων προβλέπεται σωστά από την ηλεκτροστατική θεωρία του Bjerrum για μικρές περιεκτικότητες του διαλυτικού μέσου σε ακετονιτρίλιο ενώ στις υψηλότερες περιεκτικότητες παρατηρούνται αποκλίσεις. Η ενθαλπία της ενεργοποίησης της μετάβασης των ιόντων από τη μία θέση θερμοδυναμικής ισορροπίας στην άλλη υπολογίσθηκε με βάση την θεωρία της μεταβατικής καταστάσεως και βρέθηκε ότι η ΔH_0^\ddagger ελαττώνεται με την αύξηση της περιεκτικότητας του διαλύτη σε ακετονιτρίλιο.

References

- Petrucchi S.: In "Ionic interactions", S. Petrucci Ed., Vol. I, Academic Press, New York (1971).
- Fuoss R. and Accassina F.: "Electrolyte Conductance", Interscience New York (1959).
- Fuoss R.M.: *J. Phys. Chem.*, **79**, 525 (1975).
- Hills G.: In "Physico-Chemical Processes in Mixed Aqueous Solvents" F. Franks, Heinemann Educational Books, London (1967).
- Daggett H., Bair E., Kraus C.: *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 799, (1951).
- Lind E., et all.: *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1557, (1959).
- Robinson R. and Stokes R.: "Electrolyte Solutions", 2ed. Butterworths, London (1968).
- Barthel J.: *Angewandte Chem.*, (Int Ed.), **7**, 260, (1968).
- Fuoss R., Onsager L.: *J. Phys. Chem.*, **61**, 688, (1957).
- Prini F., Prue J.: *Z. Phys. Chem.*, (Leipzig), **228**, 373, (1965).
- Prini F., Prue J.: *Trans. Faraday Soc.* **62**, 1275 (1966).
- Fuoss R., Onsager L., Skinner: *J. Phys. Chem.* **69**, 2581 (1965).
- Justice J.: *J. Chim. Phys.*, **65**, 353, (1968).
- Quint J. and Viillard D.: *J. Chim. Phys.*, **72**, 335 (1975).
- Fuoss R.: *J. Phys. Chem.*, **82**, 2427, (1978).
- Lee W. and Wheaton R.: *J. Chem. Soc. Faraday II*, **75**, 1128 (1979).
- Gurney R.: "Ionic Processes in Solution", Dover, N.Y. (1953).
- Pethybridge A. and Soltani T.: *J. Chem. Soc. Faraday I*, **75**, 368, (1980).
- D Aprano A., Fuoss R.: *J. Phys. Chem.*, **72**, 4710, (1968).
- Barthel J., Feuerlein F., Neuder R., and Wachter R.: *J. Sol. Chem.*, 209, (1980).
- Brummer S. and Hills: *Trans. Faraday Soc.*, **57**, 1816 (1961).
- Barthel J., Wachter R., and Kerr M.: *Electrochim. Acta*, **16**, 723, (1971).
- Moreau C. and Douéret G.: *Thermochim. Acta*, **8**, 403, (1976).
- Grant-Taylor D. and Mac Donald D.: *Can. J. Chem.*, **54**, 2813, (1976).
- Visser C. et all.: *J. Chem. Soc.*, Faraday I, **74**, 1159, (1978).
- Wachter R. and Barthel J.: *Ber. Buns. Phys. Chem.*, **83**, 252, (1979).
- Wachter R. and Barthel J.: *Ber. Buns. Phys. Chem.*, **83**, 634, (1979).
- Ritzoulis G., Stalidis G., Jannakoudakis D.: *Electrochem. Acta*, **30**, 109 (1985).

STUDIES ON THE CHEMICAL SYNTHESIS AND STABILITY OF CARDIOLIPINS AND RELATED COMPOUNDS

PANAYIOTIS V. IOANNOU and JAMES F. MARECEK

*Department of Chemistry, University of Patras, Patras, Greece and Department of Chemistry,
State University of New York at Stony Brook, Stony Brook, N.Y. 11794. U.S.A.*

(Received October 25, 1985)

Summary

Phosphorylation of isobutanol and 2-(*t*-butyldimethylsilyl) glycerol, **7**, by *n*-octadecyl- (2'-butene-2', 3'-diyl) phosphate, **3**, is catalysed by tertiary amines and the reaction rate is faster with the diol. Phosphorylation of isobutanol and cholesterol by (1,2-diacyl- *sn*-glyceryl) (2'-butene-2', 3'-diyl) phosphate, **10**, is also catalysed by amines, the reaction with cholesterol being much slower. Phosphorylation of the diol, **7**, by **10** to give the cardiolipin precursor, **13**, is extraordinarily fast for a "termolecular" reaction and is apparently non-catalysed. Synthetic cardiolipin, **17**, as the diammonium salt is stable in neutral and "basic" protic media. However, cardiolipin as the free acid, **18**, is unstable in the solid state and in aprotic solvents. The decomposition is slower in protic solvents. The methyl ester of cardiolipin, **19**, is unstable in protic solvents and its decomposition is accelerated by base.

Key words: Cardiolipin diammonium salt, cardiolipin free acid, cardiolipin triester, synthesis, stability.

Abbreviations and terminology

Cardiolipin = 1,3-bis (3-*sn*-phosphatidyl) glycerol; CEP = cyclic enediol phosphoryl or (2'-butene-2', 3'-diyl) phosphoryl; PD = phosphatidyldiacylglycerol or 3-*sn*-phosphatidyl-3' (1', 2'- diacyl-*sn*-glycerol); *i*-Bu = isobutyl; Acn = -CH (CH₃) COCH₃; r.t. = room temperature; 25°C. For the nomenclature of lipids see *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **358**, 617 (1977) or *Biochem. J.*, **171**, 21 (1978).

Introduction

The phospholipid cardiolipin, **17**, (R=unsaturated *n*-alkyl) has been found in many mammalian tissues where it occurs mainly in the inner mitochondrial membrane.¹ Cardiolipin as well as its esterified and glucosylated analogs, e.g. **16** (Y=RCO- or 2'-O- α -D-glucopyranosyl), have been identified in the membrane of prokaryotic cells.¹ To the best of our knowledge, cardiolipins fully esterified at phosphorus, ie. **19**, have not been detected.

Because of their unique localization, structure and unknown function many at-

tempts have been made to synthesize cardiolipins especially those with saturated acyl chains.¹ Pure cardiolipins of defined structure are required for *in vitro* studies.² Recently we reported a new synthesis of saturated cardiolipin salts of defined stereochemical purity and metal content³ using bis (1,2-dimethylethenylene) pyrophosphate (CEPOCEP), *14*, as the phosphorylating reagent.⁴⁻⁷ The main drawback in this synthesis was a transesterification reaction which generated a number of side products along with the desired compound, *13*.

For the elucidation of the biochemical and biophysical properties of cardiolipins (see ref. 2) the diammonium salt, *17*, is of central importance.^{2,3} A practical question then is its hydrolytic stability since the cardiolipin molecule has a number of sites (carboxylic and phosphate esters) which can be attacked inter- or intramolecularly. The acidic hydrolysis of the natural cardiolipin sodium salt under drastic conditions ("anhydrous" acetic acid and acetic acid containing various amounts of water at 100°C)⁸ and the hydrolysis of natural cardiolipin as a free acid as an emulsion in water or as a solution in ethanol at 18°C⁹ have been reported. These studies established that, under their conditions, the phosphoryl-oxygen bonds (A) are more labile than bonds (B) (see fig. 4). These observations can be explained by invoking neighboring group participation by the free glycerol -OH^{8,9}. On the other hand, a cardiolipin specific phospholipase D^{10,11} attacks stereospecifically at the phosphoryl-oxygen bond (B)¹²⁻¹⁴.

This paper reports our results on the coupling reactions of *3* and *10* with lipophilic and non-lipophilic alcohols in the presence and absence of tertiary amine catalysts and their extension to the synthesis of *13*, an important intermediate in the synthesis of cardiolipin. We also describe the influence of solvent and the effects of acid and base on the stability of synthetic saturated cardiolipins both as the diammonium salt, *17*, and the free acid, *18*, and also on the methyl phosphotriester analog *19*.

Experimental

General

Reactions involving CEP derivatives were run using strictly anhydrous conditions under an atmosphere of argon or nitrogen. Anhydrous solvents were stored over 4A molecular sieves. Melting points were observed in open capillary tubes and are uncorrected. ¹H-NMR spectra were taken in CDCl₃ at 60 MHz. Chemical shifts are reported in ppm vs TMS = 0. Optical rotations were measured on a Perkin-Elmer, model 421, polarimeter using a 10 cm cell. Chloroform was Fisher reagent grade and contained 0.75% ethanol as a preservative. Column chromatography was performed using Merck silica gel 60 (70-230 mesh, cat. no. 7734). TLC plates (5×20 cm) were prepared from Merck silica gel H (cat. no. 7736). The following developing solvent systems were used: (A) CHCl₃/CH₃OH/conc. NH₃, 65:25:5; (B) CHCl₃/acetone, 24:1¹⁵; (C) ether/hexane, 2:1; (D) ether/hexane, 3:1; (E) ether; (F) CHCl₃/MeOH, 24:1 v/v. Visualization was effected by spraying with 40% sulfuric acid followed by charring. Analyses were performed by Galbraith Laboratories, Knoxville, TN, U.S.A. The following compounds were prepared by methods already described: chloro-(2'-butene-2', 3'-diyl) phosphate, CEP-Cl, *16*; 2-(t-butylidimethylsilyl) glycerol,

7¹⁷; 1,2-diacyl-*sn*-glycerol, 9¹⁸; (1,2-dipalmitoyl-*sn*-glyceryl) (2'-butene- 2', 3'-diyl) phosphate, 10¹⁹; and bis (2'-butene- 2', 3'- diyl) pyrophosphate, CEPOCEP, 14⁴⁻⁷.

n-Octadecyl-(2'-butene-2', 3' -diyl) phosphate, 3

Triethylamine (10.7 g, 110 mmol) was added over 1 min to a solution of CEP-Cl, 1, (15.0 g, 89 mmol) in 20 ml of ether at 0° followed immediately by the dropwise addition over 30 min of *n*-octadecanol (24.0 g, 89 mmol) in 500 ml of ether. The reaction mixture was stirred at r.t. a further 24 h and filtered to remove triethylammonium chloride. Evaporation of the ether afforded 3 (33.3 g, 95%) as a light yellow solid. ¹H-NMR, δ: 0.89 (m, 3H, CH₃ CH₂-), 1.27 (s, 32H, CH₂), 1.93 (s, 6H, CH₃ -C=C-CH₃), 4.12 (m, 2H, CH₂OP).

Reaction of 3 with isobutanol

1) *Triethylamine as catalyst.* Triethylamine (0.355 g, 3.52 mmol) was added to a solution of 3 (0.708 g, 1.76 mmol) in 35 ml of dichloromethane followed by isobutanol (0.130 g, 1.76 mmol). The solution was stirred at r.t. for 21 h. TLC (solvent D) showed complete reaction after 2.5 h. The solvent was evaporated and the crude product chromatographed eluting with ether/hexane 3:1 v/v. Fractions of 10 ml were collected. The triester, 4, appeared in fractions 16-24. Isolated 0.60 g (72%) as a colorless oil. Calculated for C₂₆H₅₃O₅P: C, 65.51; H, 11.21. Found C, 65.41; H, 11.18%. ¹H-NMR δ: 0.93 (m, 9H, CH₃ CH₂- and -CH (CH₃)₂), 1.27 (m, 32H, (CH₂)₁₆), 1.48 (d, J=7Hz, 3H, POCHCH₃-), 1.96 (m, 1H, POCH₂CH(CH₃)₂) 2.27 (s, 3H, CH₃CO-), 3.82 (m, 2H, POCH₂CH(CH₃)₂), 4.07 (m, 2H, POCH₂(CH₂)₁₆-), 4.73 (m, 1H, POCH-).

2) *Dimethyl n-octadecylamine as catalyst*

3) *No catalyst*

These reactions were carried out under conditions similar to those described above (Table I).

Reaction of 3 with the diol 7

1) *Triethylamine as catalyst.* Triethylamine (0.416 g, 4.12 mmol) was added to a solution of 3 (0.830 g, 2.06 mmol) in 20 ml of dichloromethane followed by the diol, 7 (0.212 g, 1.03 mmol) in 1 ml of dichloromethane. The solution was stirred at r.t. overnight to ensure complete reaction although TLC indicated reaction was complete in 1h. The crude product was chromatographed using ether as eluant. Isolated 0.722 g (69%) of 8 as a colorless oil. Calculated for C₅₃H₁₀₈O₁₁P₂Si: C, 62.93; H, 10.76. Found C, 62.89; H, 10.90%. ¹H-NMR δ: 0.11 (s, 6H, Si (CH₃)₂), 0.91 (m, 15H, C(CH₃)₃ and CH₃-CH₂-), 1.27 (m, 64H, (CH₂)), 1.53 (d, J=7Hz, 6H, POCHCH₃), 2.26 (s, 6H, COCH₃), 3.64 (m, 1H, glycerol's CH₂ CHCH₂), 4.08 (m, 8H, glycerol's CH₂CHCH₂ and POCH₂), 4.77 (m, 2H, POCH).

2) *Dimethyl n-octadecylamine as catalyst*

3) *No catalyst*

These reactions were performed under similar conditions to the reaction with triethylamine as catalyst (Table I).

Reaction of 10 with isobutanol

1) *Triethylamine as catalyst.* Triethylamine (0.335 g, 3.32 mmol) was added to a solution of **10** (1.156 g, 1.66 mmol) in 30 ml of dichloromethane followed by isobutanol (0.148 g, 2.00 mmol). The solution was stirred at r.t. for 15 min at which time TLC (solvent D) showed complete reaction. Stirring was continued a further 30 min then the solvent was removed and the crude product chromatographed using ether/hexane 2:1 as eluant. Isolated 0.938 g (78%) of product, **11**, (R'=isobutyl) m.p. 32-35°C, $[\alpha]_D^{25} + 2.27^\circ$ (c=3.0, ethanol free CHCl_3). Calculated for $\text{C}_{43}\text{H}_{83}\text{O}_8\text{P}$: C, 66.63; H, 10.79. Found C, 66.80; H, 10.67%. $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.97 (m, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ and CH_3CH_2-), 1.25 (m, 52H, CH_2), 1.50 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H, POCHCH_3), 1.86 (m, 1H, $\text{POCH}_2\text{CH}-$), 2.26 (m, 7H, $-\text{CH}_2\text{COO}-$ and $\text{CH}_3\text{CO}-$), 3.86 (m, 2H, $\text{POCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.25 (m, 4H, glycerol's CH_2CHCH_2), 4.77 (m, 1H, POCH), 5.25 (m, 1H, RCOOCH).

2) *Dimethyl n-octadecylamine as catalyst*

3) *No catalyst*

These reactions were performed as described above (Table II).

Reaction of 10 with cholesterol

1) *Triethylamine as catalyst (cf ref. 19).* Triethylamine (0.990 g, 9.8 mmol) was added to a solution of **10** (3.376 g, 4.8 mmol) in 15 ml of dichloromethane followed by a solution of cholesterol (1.85 g, 4.8 mmol) in 30 ml of dichloromethane. The reaction was stirred at r.t. for 5h (TLC, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 8:1 v/v, indicated complete reaction in 3h). Workup as previously described¹⁹ yielded 3.23 g (64%) of slightly impure product, **11** (R'=cholesteryl).

2) *Dimethyl n-octadecylamine as catalyst.* The reaction was carried out as above and yielded 60% of a slightly impure product.

3) *No catalyst.* Using the same conditions described above, the reaction required 54h to go to completion. Yield of **11** (R'=cholesteryl) was 43% (Table II).

Reaction of 10 with the diol 7. General procedure

Two mole equivalents of **10** were dissolved in dichloromethane and four mole equivalents of the catalyst added, when necessary, followed by a solution of one mole equivalent of diol **7** in dichloromethane. The solution was stirred at r.t. and the reaction monitored by TLC (solvent D). After a specified time the solution was concentrated and chromatographed at once as previously described.³ Results are shown in Table II.

(2-0-t-butyl dimethylsilylglycerol) -1,3-bis (2'-butene- 2', 3'-diyl) phosphate, 15

Nicotinamide (0.52 g, 4.3 mmol) was added to a solution of **14** (1.00 g, 3.54 mmol) in 3 ml of dichloromethane at 0°C. A solution of diol, **7** (0.37 g, 1.77 mmol) in 6 ml of dichloromethane was added and the mixture stirred at 0°C a further hour then at r.t. overnight. Filtration and removal of solvent afforded 0.85 g of **15** slightly contaminated with nicotinamide. The product, which is extremely moisture sensitive, was used without further purification. $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.11 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.91 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.96 (s, 12H, CCH_3), 4.14 (m, 5H, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2-$).

Reaction of 15 with 1,2-dipalmitoyl-sn-glycerol, 9

1) *Triethylamine as catalyst.* Four mole equivalents of triethylamine were added to 15 in dichloromethane followed by two mole equivalents of the diglyceride, 9. The reaction was followed by TLC (solvent D) and the products separated as described.³

2) *No catalyst.* The reaction was performed under conditions identical to those described above. Results for both reactions are summarized in Table II.

Large scale preparation of cardiolipin 17 (R=C₁₁H₂₃, M=NH₄⁺)

Triethylamine (3.05 g, 30.2 mmol) was added to CEP-Cl, 1 (4.37 g, 25.9 mmol) dissolved in 10 ml of dichloromethane and cooled to 0°C followed immediately by the dropwise addition over 15 min of diglyceride, 9 (R=C₁₁H₂₃) (9.81 g, 21.6 mmol) in 200 ml of dichloromethane. The solution was stirred at r.t. for 2h. Then triethylamine (4.36 g, 43.2 mmol) was added followed by the diol, 7 (2.23 g, 10.8 mmol) in 50 ml of dichloromethane. After 2 h the solvent was evaporated and the residue chromatographed (silica gel, 2×300 g) using ether/hexane 3:1 v/v as eluant until diglyceride eluted. The solvent was then changed to pure ether. The pure (TLC) product, 13, 6.25 g was isolated as a colorless oil in 41.8% yield. $[\alpha]_D^{25} + 2.79^\circ$ (c=7.0, ethanol free CHCl₃). Calculated for C₇₁H₁₃₆O₁₉P₂Si:C, 61.62; H, 9.90; P, 4.48; Si 2.03. Found C 60.62; H, 10.06; P, 4.55; Si 3.08% ¹H-NMR δ: 0.11 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.00 (m, 12H, CH₃CH₂CH₂-), 1.26 (s, 72H, CH₂), 1.44 (d, J=11Hz, 6H, POCHCH₃) 2.22 (s, 6H, PO-C-C-CH₃), 2.37 (m, 8H, -CH₂COO-), 4.00 (m, 13H, RCOOCH₂, POCH₂, SiOCH), 4.77 (m, 2H, POCHCH₃), 5.22 (m, 2H, RCOOCH).

The triester, 13, was dissolved in 44 ml of pyridine and 44 ml of water added followed by triethylamine (1.78 g, 17.6mmol). The resulting emulsion was stirred at r.t. for 2h at which time it was a clear solution. The solution was frozen and the solvents removed by freeze drying, yielding 5.7 g of crude 16 as a sticky solid. Removal of the silyl protecting group was done in two batches. About half of 16 was dissolved in 505 ml chloroform then 1010 ml methanol and 335 ml of water were added followed by 4.65 ml of 1M aqueous hydrochloric acid (2.5 mole equivalents). The solution was stirred at r.t. for 7 h then 14 ml of 10% aqueous ammonium hydroxide was added. The ratio of chloroform/methanol/water was adjusted to 2:2:1 v/v by the addition of 505 ml of chloroform and 165 ml of water. The lower organic phase was separated and the upper aqueous phase extracted with 84:16 chloroform/methanol (3×150ml). The organic layers were combined and evaporated to yield crude product 17. Purification was accomplished on DEAE-cellulose²⁰ (35 g) as previously described³ using chloroform and chloroform/acetic acid/ammonium acetate as eluants. Isolated 2.91 g of 17 (56% based on triester, 24% from 1,2-dilauroyl-sn-glycerol) m.p. 190-1°C. $[\alpha]_D^{20} + 11.75^\circ$ (c=2.0, CHCl₃/MeOH/H₂O 4:4:1 v/v). Calculated for C₅₇H₁₁₆N₂O₁₇P₂·2H₂O: C, 57.07; H, 10.08; N, 2.34; P, 5.17; H₂O 3.00. Found C, 57.24; H, 10.30; N, 2.41; P, 5.27; H₂O, 2.85%.

Stability of the diammonium salt of cardiolipin in neutral and basic protic environments

The diaquo diammonium salt of cardiolipin, **17**, ($R=C_{17}H_{35}$)³ was dissolved in chloroform/methanol/water 86:14:1 v/v (lower phase of the Folch system²¹) to give ca 8 mM solution. Two mole equivalents of base (triethylamine, imidazole or tetramethylguanidine) was added and the solutions left at r.t. Samples were analysed by TLC (using developing solvents A and B) after 0, 2, 5, 23, 70 and 117 h. A control experiment (i.e. without added base) was run in parallel.

Preparation and stability of cardiolipin free acid, 18 ($R=C_{17}H_{35}$)

The diammonium salt of cardiolipin, **17** ($R=C_{17}H_{35}$; 0.453 g, 0.30 mmol) was dissolved in 90 ml of 2:1 chloroform/methanol and 30 ml of a solution of chloroform/methanol/2M aqueous hydrochloric acid (3:48:47 v/v) added. The mixture was stirred at r.t. for 5 min then the layers separated and the upper phase discarded. The lower phase was treated the same way two more times then washed with 40 ml of chloroform/methanol/water (3:48:47 v/v). A check by TLC (solvent A) showed no decomposition had occurred. The solution was frozen (dry ice) and the solvent removed by lyophilization yielding the free acid as a white solid. TLC showed only slight decomposition occurred during this time. The stability of the acid was determined as described in Table III. Analysis was by TLC in three different solvent systems (A, B and C; cf fig. 5 and 6) after 0, 2, 5, 27, 93, 141, 188, 284 and 334 h intervals.

Preparation of the methyl ester of cardiolipin, 19, and its attempted isolation

Cardiolipin free acid, **18**, ($R=C_{17}H_{35}$) was dissolved in chloroform and an ethereal solution of diazomethane added dropwise at r.t. until yellow color persisted. The solution was left at r.t. a further 2h. Analysis by TLC (solvent E) showed reaction had occurred with only trace amounts of by-products. The solvent was evaporated leaving an oil. Attempt to chromatograph the oil on silica gel using chloroform/methanol as eluting solvent was unsuccessful. Fractions containing the product were contaminated with 1,2- and 1,3-diglycerides.

Stability of the methyl ester of cardiolipin, 19 ($R=C_{17}H_{35}$) in neutral and basic media

The methyl ester of cardiolipin, **19**, was prepared as described above. The solution of **19** (2-3 mM) was treated as described in Table IV. Analysis was by TLC in solvent systems A, B, C, E and F (cf fig. 7) after 0, 2, 5, 17, 66, 114 and 160h intervals.

Results

Octadecyl-CEP, **3**, was reacted with the small primary alcohol, isobutanol, and

with the diol, 7, (fig. 1) in the absence and in the presence of amines (triethylamine and dimethyl octadecylamine) as described in Table I. The reaction with the diol was

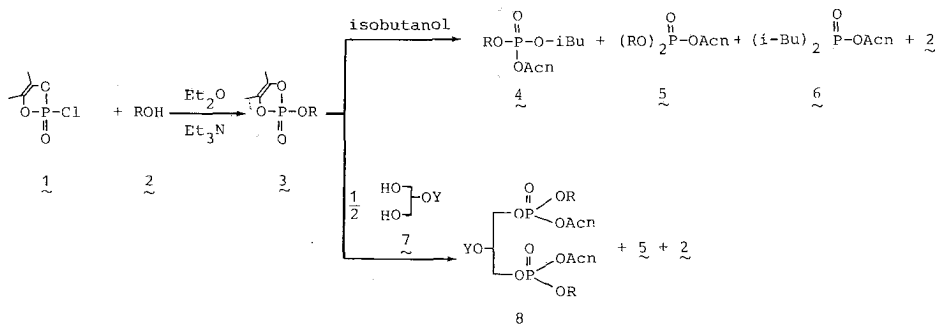


FIG. 1: Separable products of the coupling of 3 with isobutanol and diol 7 ($R=n-C_{18}H_{37}$; $Acn=-CH(CH_3)COCH_3$; $Y=Me_3CMe_2Si-$).

TABLE I. % Product distribution of the reaction of 3 with isobutanol and diol 7 in the presence and absence of catalyst^a.

Reaction	Compound	Catalyst ^b		
		None	Et ₃ N	$n-C_{18}H_{37}NMe_2$
3+isobutanol	4	43	72	62
	5	11	9	13
	2	9	2	1
2 × 3 + 7	8	35	69	63
	5 ^c	26	15	25
	2 ^c	30	9	21

a. Reaction time: 21 h; b. catalyst: 2 mol base per mol phosphorus; c. Their amounts were determined from the integrated ¹H-NMR spectra of impure fractions from the column chromatographic separation of 8.

faster than that of isobutanol (complete reaction in *ca* 1h vs 2.5 h). Traces of the product of transesterification, 6, were observed from the catalysed reaction and was isolated from the chromatography of the uncatalysed reaction. The product 8 on TLC analysis appeared as two closely running spots which we attribute to the presence of two diastereomers.^{4, 23-25}

The diacyl-*sn*-glyceryl-CEP, 10, was reacted with both primary and secondary alcohols and with the diol, 7, in the presence and in the absence of the two amines as catalysts (fig. 2 and Table II). The uncatalysed reaction with isobutanol was complete in *ca* 1h while the catalysed reaction was over in 15 min. In the reaction of 10 with cholesterol the uncatalysed reaction was even slower compared to the catalysed requiring 48h for completion. The yield was also lower. The reaction 2×10+7 affords the cardiolipin precursor 13. This reaction in the presence of triethylamine was

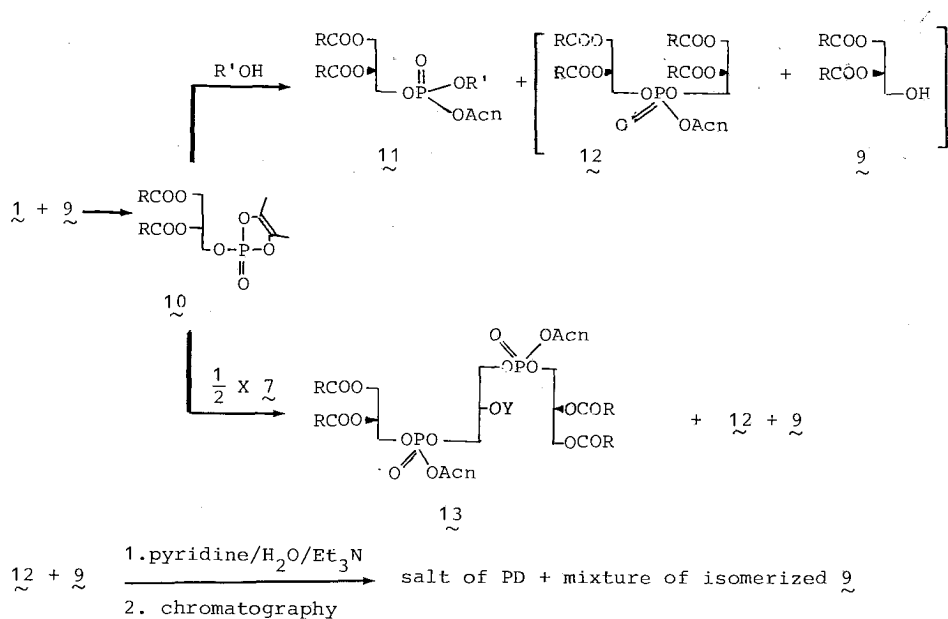


FIG. 2: Separable products of the coupling of 10 with isobutanol, cholesterol and diol 7. ($R=n-C_{15}H_{31}$; $R'=Me_2CHCH_2-$, cholesteryl; $Acn=-CH(CH_3)COCH_3$; $Y=Me_3CMe_2Si-$).

TABLE II. % Product distribution of the reaction of 10 with isobutanol, cholesterol and diol 7 and the reaction of 15 with 9 in the presence and absence of catalyst.

Reaction	Compound	Catalyst ^a		
		None	Et ₃ N	<i>n</i> -C ₁₈ H ₃₇ NMe ₂
10+isobutanol ^b	11, R'=Me ₂ CHCH ₂ -	39	78	65
	salt of PD	0.6	2	2
	mixture of isomerized 9	22	8	16
10+cholesterol	Ca ²⁺ salt of 11, R'=cholesteryl	43 ^c	64 ^d	60 ^d
	salt of PD	e	f	e
	mixture of isomerized 9	e	f	e
2 × 10 + 7 ^g	13	25-28	25-29	30
	12 + 9	e	h	e
15 + 2 × 9 ⁱ	13	7	36	—
	salt of PD	traces	traces	—
	mixture of isomerized 9	59	39	—

a. Catalyst: 2 mol base per mol phosphorus; b. Reaction time: 45 min; c. Reaction time: 54 h; d. Reaction time: 5h; product slightly contaminated (cf ref. 20); e. Not analysed; f. Not analysed; from ref. 19 3-4% salt of PD and traces of diglycerides; g. Reaction times: 10-30 min; h. Not analysed; from ref. 3 ca 7-8 % salt of PD and ca 20-23% diglycerides; i. Reaction time: 22 h.

complete in less than 10 min which was the fastest reaction time observed in this study. Unexpectedly the uncatalysed reaction was also complete in less than 10 min. The yields of 13 were *ca* 30% in both cases. It therefore seems that the catalysts have no effect on this particular reaction. Changing the concentration, temperature, mode of addition or the use of other amine catalysts (i.e. imidazole, quinuclidine) had no effect on the yield of 13.

It was of interest to see if the preparation of 13 by the alternate procedure shown in fig. 3 was subject to catalysis. The reaction $15 + 2 \times 9$ in the presence of triethylamine was complete in 21 h with a yield of 13 of 36%. In contrast the uncatalysed reaction over the same period produced only 7% of 13 (Table II).

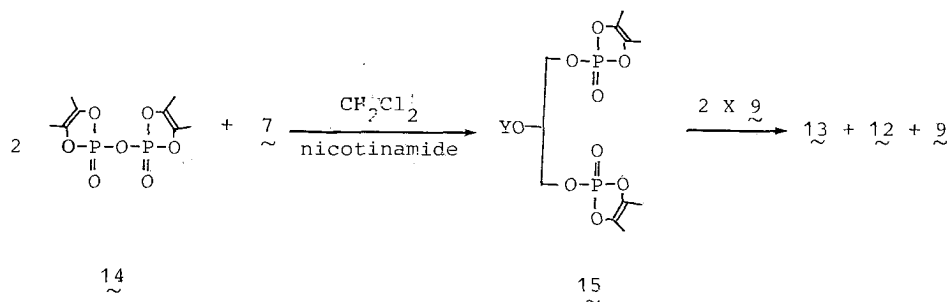


FIG. 3: Separable products of the coupling of 15 with diglyceride 9 ($R=n-C_{15}H_{31}$, in 9; $Y=Me_3CMe_2Si-$; $Acn = -CH(CH_3)COCH_3$).

The diammonium salt of cardiolipin, 17, ($R=C_{17}H_{35}$) was found to be relatively stable in both neutral protic ($CHCl_3/CH_3OH/H_2O$ 86:14:1) and basic protic ($CHCl_3/CH_3OH/H_2O$ 86:14:1 plus 2 mole equivalents triethylamine, imidazole or

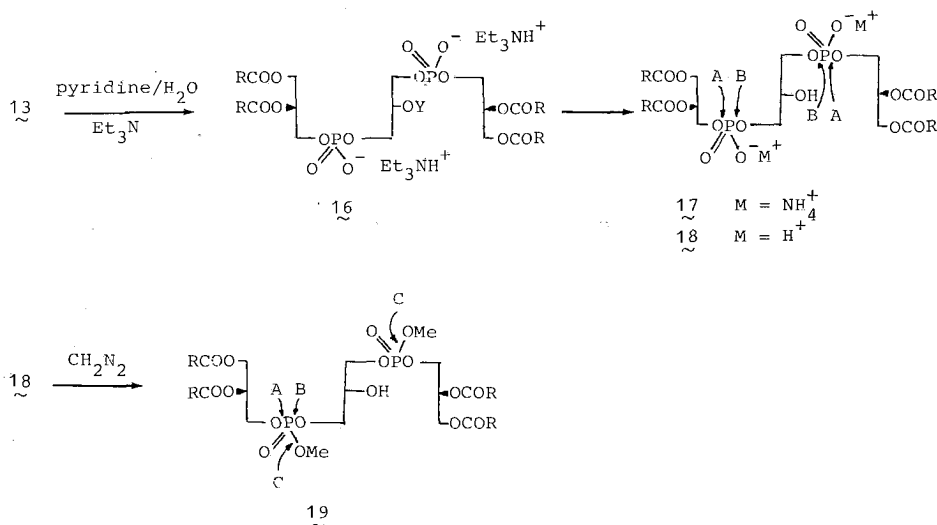
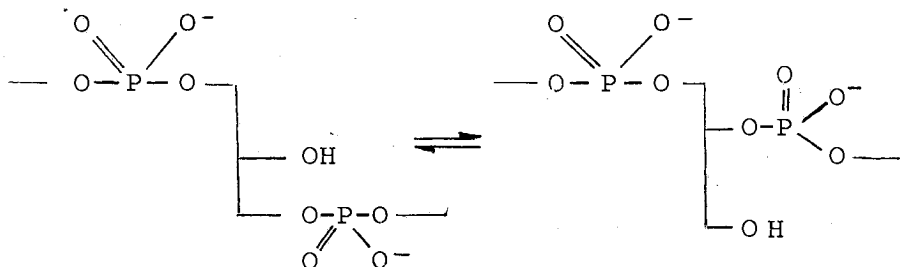


FIG. 4: Preparation of cardiolipin diammonium salt 17, free acid 18 and triester 19. ($R=n$ -alkyl; $Y=Me_3CMe_2Si-$).

tetramethylguanidine) media. No decomposition was detectable (TLC) over a period of 120h at r.t. although an isomerization



cannot be ruled out on the basis of TLC analysis.

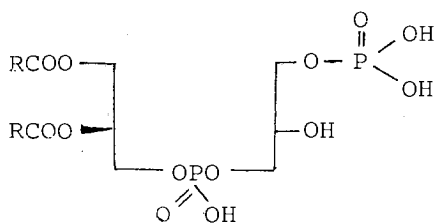
The free acid of cardiolipin, *18*, on the other hand was much less stable with the rate of degradation depending on its environment (Table III). In the solid state the decomposition products which appeared during the first 2h were the diglyceride *9*,

TABLE III. Stability of cardiolipin free acid, *18* ($R=C_{17}H_{33}$) at room temperature.

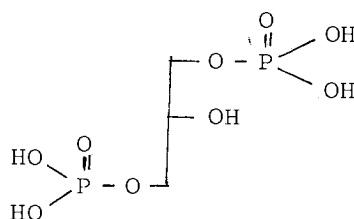
System ^{a, b}	Approximate dielectric constant of the solvent system ^c	Approximate half life of <i>18</i> , h
solid	—	30-40
solution in $CHCl_3$	4.70	30-40
solution in $CHCl_3/MeOH$ 86:14 v/v	8.59	250
solution in $CHCl_3/MeOH/H_2O$ 86:14:1 v/v	9.30	250

a. Purity of *18* > 97%. Solid *18* should be hydrated by analogy of the other salts^{2, 3}; b. 2-3 mM when in solution; c. see ref. 22.

traces of the 1,3-diglyceride, *20*, the free fatty acid, *21*, and the fission fragments *22* and *23*.



22



23

After *ca* 30h there were about equal quantities of 9, 20, 21 and the monoglyceride 24 as decomposition products. In 90h the cardiolipin 18 had completely decomposed. Qualitatively similar behaviour was observed when the acid dissolved in chloroform was left at r.t. (*cf* fig. 5). In protic solvents ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$

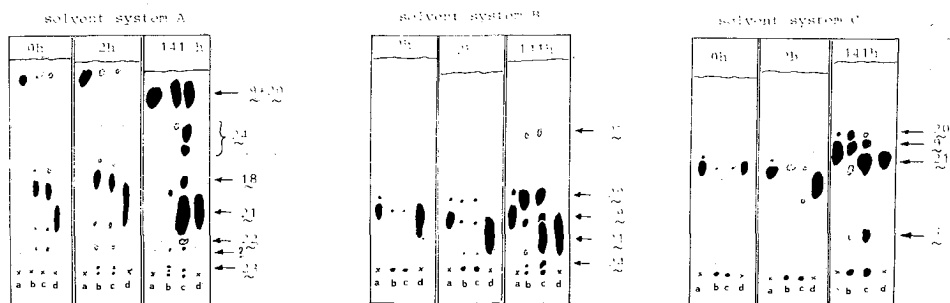


FIG. 5: Stability of cardiolipin free acid $18 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($x \geq 2$; $R = \text{C}_{17}\text{H}_{35}$) in the solid state and in chloroform.

spots: a: 1,2-diglyceride, 9, ($R = \text{C}_{15}\text{H}_{31}$) contaminated with traces of 1,3-diglyceride, 20.

b: 18 dissolved in chloroform

c: solid 18

d: palmitic acid, 21.

86:14 or $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 86:14:1) the cardiolipin free acid, 18, was more stable (fig. 6). After 30h the only detectable decomposition product was a little diglyceride 9. After 90h traces of monoglyceride, 24, the free fatty acid, 21, and its methyl ester 25, were detectable. The concentrations of these decomposition products changed as 18 slowly decomposed but even after 15 days *ca* 25% of the cardiolipin remained.

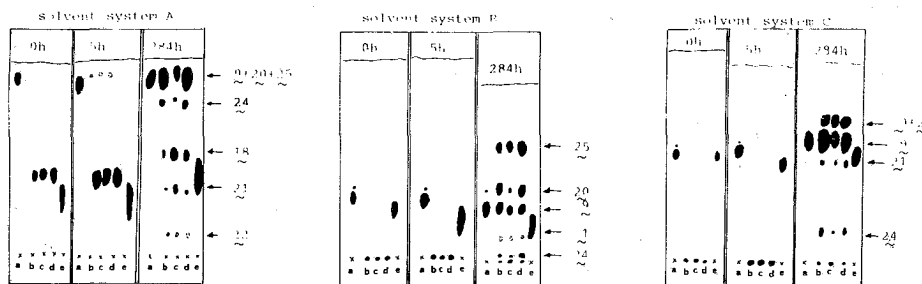


FIG. 6: Stability of cardiolipin free acid $18 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($x \geq 2$, $R = \text{C}_{17}\text{H}_{35}$) in protic solvents.

spots: a: 1,2-diglyceride, 9, ($R = \text{C}_{15}\text{H}_{31}$) contaminated with traces of 1,3-diglyceride, 20.

b: 18 in $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 86/14/1 v/v (control)

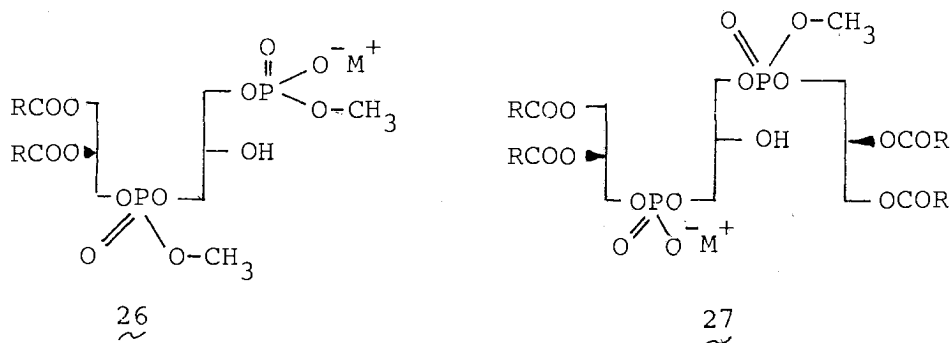
c: solid 18 dissolved in $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 86/14/1 v/v

d: solid 18 dissolved in $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 86/14 v/v

e: palmitic acid, 21.

When the slightly impure triester 19 was dissolved in $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 86:14:1 at r.t. the only decomposition product seen in the first 20h was the diglyceride 9. No 1,3-diglyceride, 20, was detected. After 120h a moderate amount

of 9 and traces of products attributable to 26 or 27 and to cardiolipin 17 were found.



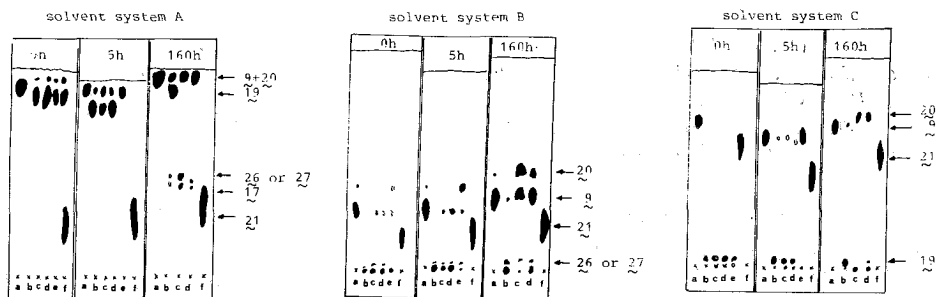
Neither the free fatty acid, 21, nor its methyl ester, 25, were formed. Half life for the decomposition was estimated to be of the order of 10 days (fig. 7 and Table IV).

When 19 in the same solvent was treated with two mole equivalents of base, it decomposed in qualitative similar manner at a rate which varied with the nature of the base (tetramethylguanidine > triethylamine > imidazole) (fig. 7).

TABLE IV. Stability of cardiolipin methyl ester, 19, ($R=C_{17}H_{35}$) at room temperature^a.

Added base (mol base per mol of phosphorus)	pK_b of base in aqueous solution	Approximate half life of 19, h
—	—	very long (~250)
imidazole 1	6.95	50
triethylamine 1	3.2	25-30
tetramethylguanidine 1	?	0.5-0.7

a. ca 2-3 mM in $CHCl_3/CH_3OH/H_2O$ 86:14:1 v/v containing some ether; approximate dielectric constant of the solvent system 9.30²²; purity of 19 is > 97%.



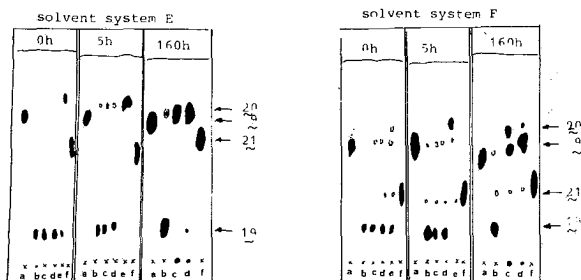


FIG. 7: Stability of the triester of cardiolipin 19 ($R=C_{17}H_{33}$) in neutral and basic protic environments.

spots: a: 1,2-diglyceride 9 ($R=C_{13}H_{27}$)

b: 19 in $CHCl_3/MeOH/H_2O$ 86/14/1 v/v

c: as in (b) + 1 mol triethylamine per mol phosphorus

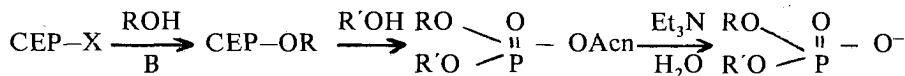
d: as in (b) + 1 mol imidazole per mol phosphorus

e: as in (b) + 1 mol tetramethylguanidine per mol phosphorus

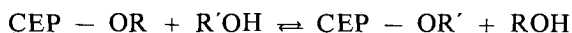
f: palmitic acid, 21.

Discussion

Phosphorylation by CEP reagents occurs in three discrete steps⁷:



The first and third steps are very clean and seldom cause any problem. However, the second step can be quite slow and moreover the occurrence of a transesterification reaction:



can lead to symmetrical by-products. It was found⁶ that the addition of certain tertiary amines (i.e. triethylamine or imidazole) decreased the amount of transesterification and also increased the rate of coupling.

The investigations described in this paper were aimed at delineating those factors that effect the second step of the reaction as applied to the synthesis of phospholipids since it is this step which most influences the overall yield of the desired product.¹

Examination of Tables I and II show that, except in the case of the cardiolipin precursor 13, the uncatalysed reactions generally result in a poorer yield of the desired triester in comparison to those catalysed by the tertiary amines. It was also noteworthy that the yields in these reactions were all similar regardless of the nature of ROH or R'OH. There was only relative slight difference between triethylamine and the "surface active" dimethyl octadecylamine as catalysts.

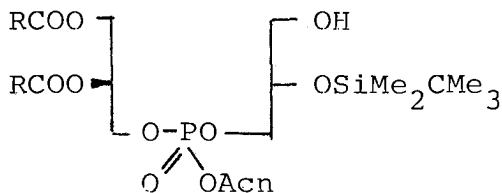
There was a much greater difference in the rates of the reactions however. Generally the coupling reaction (catalysed or not) of the small primary alcohol, isobutanol, was much faster than that of the secondary alcohol, cholesterol. It was also observed that the more lipophilic the alkyl group in CEP-OR (3 vs 10) the faster

the rate. Presence of catalyst caused an increase in the rate. Surprisingly the yield of the cardiolipin precursor, *13*, prepared as in fig. 2, but not as in fig. 3, was not influenced by the presence of either catalyst. Changing the solvent, temperature, mode of addition or concentration likewise had no effect on the yield. The rate of formation of *13* was also faster than that of any of the other systems studied whether those reactions were catalysed or not.

It has been proposed⁶ that in the absence of amines the coupling proceeds *via* a P(5) intermediate while in the presence of amines *via* a P(6) intermediate.



Both intermediates collapse by forming the desired triester. The P(6) intermediate explains the results of the reactions affected by the amine catalysts. The absence of any effect on the formation of *13* may be due simply to the steric bulk of the reacting system which blocks formation of any P(6) intermediate. This would especially be true of the intermediate



reacting with a second molecule of *10*. It is noteworthy that we were never able to observe the presence of this intermediate (TLC) during the preparation of *13*, even when we used excess of diol *7*, which means that this reaction is as fast or even faster than the first phosphorylation (*10*+*7*). This is in line with our general observation that the rates increase as the alkyl chain length increases. The reason for this increase in rate (which is the opposite of what is seen in simpler alkyl system) can at present only be attributed to some kind of lipid-lipid interaction which may cause a large increase in the effective concentration of the reacting species.

Our findings on the stability of the diammonium salt of cardiolipin, *17* ($R=C_{17}H_{35}$), in neutral and basic protic media are in agreement with those of Pangborn²⁶ that dilute base under mild conditions has no effect on beef heart cardiolipin.

The cardiolipin free acid *18* was unstable both in the solid state and in chloroform (Table III and fig. 5). The TLC showed that diglycerides *9* and *20* are produced in substantial amounts and are subsequently deacylated to yield the free fatty acid *21* and isomeric monoglycerides *24*. The intermediates *22* and *23* ($R=H$)

were also detectable. These results are in agreement with the reaction sequence proposed by Coulon-Morelec *et al.*⁸ for the degradation of the natural cardiolipin sodium salt in anhydrous and aqueous acetic acid but differ from the decomposition of the cardiolipin free acid as an emulsion in water in which case a stepwise deacylation of the cardiolipin molecule took place.⁹ The acid, 18 dissolved in protic solvents, was also unstable (Table III and fig. 6). In addition to 21, 22 and 23' the corresponding methyl esters, in particular 25, were formed. The rate of decomposition in these solvents was significantly slower however. This may be due to solvation of the free glycerol hydroxyl group by methanol and/or water molecules which renders it less nucleophilic towards the phosphorus.

The triester 19 was found to be unstable under all conditions which were examined (Table IV and fig. 7). In neutral protic media its decomposition was relatively slow and attack was found to occur at position (A) and to a much lesser extent at (C) (see formula 19). Fission at (B) was not observed. In the presence of base the hydrolysis was much faster and the rate depends on the basicity of the amine (see ref. 27). Again there was no fission at (B) and attack at (A) was preferred over attack at (C). That no reaction occurs at (B) indicates that the glycerol -OH is involved in the initial attack on phosphorus (*cf* ref. 28).

Περίληψη

Μελέτες σχετικές με τη χημική σύνθεση και σταθερότητα των καρδιολιπινών και σχετικών ενώσεων

Η φωσφορυλίωση της ισοβουτανόλης και της προστατευμένης γλυκερίνης, 7, με το φωσφορυλιωτικό 3 καταλύεται από τριτοταγείς αμίνες και η ταχύτητα αντίδρασης είναι μεγαλύτερη με τη διόλη. Η φωσφορυλίωση της ισοβουτανόλης και χοληστερίνης με το φωσφορυλιωτικό 10 καταλύεται επίσης από αμίνες η δε αντίδραση με τη χοληστερίνη είναι πολύ πιο βραδεία. Η φωσφορυλίωση της διόλης 7 με το 10 για να δώσει το 13, το οποίο είναι πατρικό μόριο της καρδιολιπίνης 17, είναι εξαιρετικά ταχεία για «τριμοριακή» αντίδραση και φαίνεται ότι δεν υπόκειται σε κατάλυση. Η συνθετική καρδιολιπίνη, 17, ως διαμμόνιο άλας είναι σταθερή σε ουδέτερο και «βασικό» πρωτικό περιβάλλον. Αλλά η καρδιολιπίνη ως ελεύθερο οξύ, 18, είναι ασταθής στη στερεά κατάσταση και σε μή-πρωτικούς διαλύτες. Η αποσύνθεσή της είναι βραδύτερη σε πρωτικούς διαλύτες. Ο μεθυλεστέρας της καρδιολιπίνης, 19, είναι ασταθής σε πρωτικούς διαλύτες και η αποσύνθεσή του επιταχύνεται από βάσεις.

Acknowledgments

We thank Professor F. Ramirez, State University of New York at Stony Brook, U.S.A., in whose laboratories this work was done.

References

1. Ioannou, P.V. and Golding, B.T.: *Prog. Lipid Res.* **17**, 279 (1979).
2. Rainier, S., Jain, M.K., Ramirez, F., Ioannou, P.V., Marecek, J.F. and Wagner, R.: *Biochim. Biophys. Acta* **558**, 187 (1979).
3. Ramirez, F., Ioannou, P.V., Marecek, J.F., Dodd, G.H. and Golding, B.T.: *Tetrahedron* **33**, 599 (1977).
4. Ramirez, F., Marecek, J.F. and Ugi, I.: *J. Amer. Chem. Soc.* **97**, 3809 (1975).
5. Ramirez, F., Marecek, J.F. and Okazaki, H.: *J. Amer. Chem. Soc.* **97**, 7181 (1975).
6. Ramirez, F., Marecek, J.F. and Okazaki, H.: *J. Amer. Chem. Soc.* **98**, 5310 (1976).
7. Ramirez, F. and Marecek, J.F.: *Synthesis* 449 (1985).
8. Coulon-Morelec, M.J., Faure, M. and Maréchal, J.: *Bull. Soc. Chim. biol.* **42**, 867 (1960).
9. Coulon-Morelec, M.J., Faure, M. and Maréchal J.: *Bull. Soc. Chim. biol.* **44**, 171 (1962).
10. Ono, Y. and White, D.C.: *J. Bact.* **103**, 111 (1970).
11. Ono, Y. and White, D.C.: *J. Bact.* **104**, 712 (1970).
12. Astrachan, L.: *Biochim. Biophys. Acta* **296**, 79 (1973).
13. Powell, G.L. and Jacobus, J.: *Biochemistry*, **13**, 4024 (1974).
14. Cable, M.B., Jacobus, J. and Powell, G.L.: *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* **75**, 1227 (1978).
15. Thomas III, A.E., Scharoun, J.E. and Ralston, H.: *J. Amer. Oil Chemists' Soc.* **42**, 789 (1965).
16. Ramirez, F., Okazaki, H., Marecek, J.F. and Tsuboi, H.: *Synthesis* 819 (1976).
17. Dodd, G.H., Golding, B.T. and Ioannou, P.V.: *J.C.S. Perkin I* 2273 (1976).
18. Ioannou, P.V., Dodd, G.H. and Golding, B.T.: *Synthesis* 939 (1979).
19. Ramirez, F., Ioannou, P.V. and Marecek J.F.: *Synthesis* 673 (1977).
20. Rouser, G., Kritchevsky, G., Heller, D. and Lieber, E.: *J. Amer. Oil Chemists' Soc.* **40**, 425 (1963).
21. Folch, J., Lees, M. and Sloane-Stanley, G.H.: *J. Biol. Chem.* **226**, 497 (1957).
22. Moore, W.E.: *J. Amer. Pharm. Ass., Sci. Ed.* **47**, 855 (1958) cited by Rohdewald, P. and Möldner, M.: *J. Phys. Chem.* **77**, 373 (1973).
23. Miller, P.S., Fang K.N., Kondo, N.S. and Ts'o, P.O.P.: *J. Amer. Chem. Soc.* **93**, 6657 (1971).
24. Werstiuk, E.S. and Neilson, T.: *Canad. J. Chem.* **50**, 1283 (1972).
25. Ioannou, P.V.: Ph. D. Thesis, University of Warwick, England, 1976, p. 224.
26. Pangborn, M.C.: *N.Y. State Dept Hlth, Ann. Rep. Div. Lab. Res.* 18 (1942); *Chem. Abs.* **37**, 6322² (1943).
27. Bruice, T.C. and Benkovic, S.: *Bioorganic Mechanisms*, p. 17, vol. 2, Benjamin, New York (1966).
28. Brown, D.M. and Hamer, N.K.: *J. Chem. Soc.* 406 (1960).

Author index (Volume 15) 1986

- Alexandrou N.E.** See Malamidou-Xenikaki E., 23
- Anastopoulos A.** See Nikitas P., 55
- Andrikopoulos N.K.**
HPLC analysis of ergosterol from *Pinus halepensis* pollen (*in English*) 103
- Anthemidis A.N.** See Papadoyannis I.N., 87
- Argyropoulos N.G.**
1,3-Dipolar cycloadditions of mesitronitrile oxide with substituted cyclobutenediones (*in English*) 119
- Bonire J.J.**
Acylpyridine adducts of organotin and stannic chlorides: Synthesis; p.m.r., i.r. spectral studies (I) (*in English*) 3
- Brunet Cl.** See Kolocouris N.M., 185
- Diamantikos W.**
A comparison of Lewis-basicity between, N,N-dimethylformamid and N,N-dimethylthioformamid (*in German*) 63
- Fytas G.** See Kolocouris N.M., 185
- Hadjipanayioti-Stambaki D.** See Kamariotaki-Papari-gopoulou M., 167
- Ioannou P.V.**
—, Marecek J.F.
Studies on the chemical synthesis and stability of cardi-lipins and related compounds (*in English*) 205
- Jannakoudakis D.** See Papa-Louisi, 41
—, See Nikitas P., 55
—, See Papanastasiou G., 147
- Kamariotaki-Papari-gopoulou M.**
—, Karaliota-Limperopoulou A., Hadjipanayioti-Stambaki D.
Stereochemistry of complexes with seven-coordination (*in Greek*) 167
- Karaliota-Limperopoulou A.** See Kamariotaki-Papa-ri-gopoulou M., 167
- Kolocouris N.M.**
—, Fytas G., Brunet Cl., Luyckx M.
Synthesis and pharmacological study of spiro-poly-cyclic lactone aminoderivatives (*in French*) 185
- Lazos E.S.**
Some chemical and physical characteristics of pumpkin seed oil (*in English*) 91
- Luyckx M.** See Kolocouris N.M., 185
- Malamidou-Xenikaki E.**
—, Alexandrou N.E.
Transannular oxidation reactions of nitrogen derivatives of cyclodecane-1,6-dione (*in English*) 23
Mass spectral study of bis-arylhydrazones of cyclodecane-1,6-dione and their oxidation products 9,10-bis-arylazo-decalines (*in English*) 97
- Marecek J.F.** See Ioannou P.V., 205
- Matis K.A.** See Stalidis G.A., 133
- Nikitas P.**
—, Anastopoulos A., Jannakoudakis D.
Mixed gas adsorption on heterogeneous surfaces (*in English*) 55
- Papadopoulos N.**
—, Ritzoulis G.
Conductance of KCl in acetonitrile-water mixtures at 10° – 30° C (*in English*) 193
- Papadopoulos S.**
—, Stephanidou-Stephanatou J.
Synthesis of 3,4,4,5,5,6-hexamethyl-1,4,5,6-tetra-hydropyridazines from the reaction of 3,3,4,4-tetra-methyl-2,5-hexanedione with aroylhydrazines (*in English*) 49
- Papadoyannis I.N.**
—, Stratis J.A., Anthemidis A.N.
Determination of thiocyanate and thiosulphate ions by oxidation with bis (trifluoroacetoxy) iodobenzene (*in English*) 87
- Papa-Louisi A.**
—, Nikitas P., Jannakoudakis D.
Errors appearing on testing isotherms using θ vs c data (*in English*) 41
- Papanastasiou G.**
—, Ziogas I., Jannakoudakis D.
Potentiometric study of the dissociation equilibria of tartaric and succinic acids in water-methanol and water-dioxan systems (*in French*) 147
- Papavassiliou G.C.**
Bis[4,5-b]pyridino-1,1',3,3'-tetrathiafulvalene: Synthe-sis and charge transfer complexes (*in English*) 161
- Ritzoulis G.**, See Papadopoulos N., 193
- Saravacos G.D.**, See Vagenas G.K., 77
- Sdoukos A.T.**, See Vaimakis T. Ch., 111
- Stalidis G.A.**
—, Matis K.A., Zouboulis A.I.
Flotation techniques for the separation of trace pollu-tants (*in English*) 133
- Stephanidou-Stephanatou J.**, See Papadopoulos S., 49
- Stratis S.A.**, See Papadoyannis I.N., 87
- Tsami E.**, See Vagenas G.K., 77
- Tsangaraki-Kaplanoglou I.**
The use of non-ionic surface active agents and organic acids on the dyeing of aluminium with disperse dyes (*in English*) 71
- Vagenas G.K.**
—, Tsami E., Saravacos G.D.
Moisture sorption isotherms of Sultana raisins (*in English*) 77

Vaimakis T.Ch.

—, Sdouikos A.T.

A contribution in the derivatographic determination of the enthalpy of heterogeneous reactions in thermal transformation (*a review in Greek*) 111

Varella E.A.

A mass spectral study of O- and N-arylbenzamidoximes (*in English*) 13

Zanglis A.

The solvent effect on the stereospecificity of the methoxide initiated D,L-Valine NCA polymerizations (*in English*) 33

Ziogas I., See Papanastasiou G., 147

Zouboulis A.I., See Stalidis G.A., 133

Keyword index (Volume 15) 1986

Acids

- , Succinic, 147
- , Tartaric, 147
- Adsorption**
- , Isotherm, 41
- , Physical, 55
- Alumium dyeing, 71
- Amide boranes, 63
- Amino lactones, 185
- Analysis**
- , Fatty acid GLC, 91
- N-Aroylbenzamidoximes, 13
- O-Aroylbenzamidoximes, 13
- Arsenic, 133
- Aza:propellane, 97
- 9,10-Bis-aryldazo-decalines, 97
- Bis (trifluoroacetoxy) iodobenzene, 87
- Cardiolipin**
- , Diammonium salt, 205
- , Free acid, 205
- , Triester, 205
- Chromatography**
- , Fatty acid GLC, 91
- Complexes**
- , Charge transfer, 161
- , Stereochemistry of seven coordination, 167
- Conductance**
- , Potassium chloride in acetonitrile-water, 193
- Constants**
- , Association, 193
- , Dissociation, 147
- , Ionisation, 147
- COST 90, 77
- Chromium, 133
- Curcubita maxima, 91
- Cycloaddition**
- , Cyclobutenedione, 119
- Cyclodecane-1,6-dione bis-arylhydrazones, 23
- Cyclodecane-1,6-dione bis-arylhydrazone, 97
- Derivatographic determination, 111
- Dihydropyridazine, 49
- Diketone, 49
- π -Donors, 161
- Electron correlation and molecular shape, 167
- Empirical parameter E_t (30), 33
- Energy**
- , Activation, 193
- Enthalphy**
- , Thermal transformation, 111
- Ergosterol, 103
- Elotation, 133
- GAB equation, 77
- Germanium, 133
- Halsey equation, 77
- Heptacyanomolybdate (III) spectroscopic and magnetic properties, 167
- Hydrolysis**
- , dihydropyridanzine, 49
- Mesitronitrile oxide, 119
- Methyltin, 3
- Mixtures**
- , Dioxane-water, 147
- , Methanol-water, 147
- , Acetonitrile-water, 193
- Oxidation**
- , Lead tetraacetate, 23
- , Transannular, 23
- C-Pepo seeds composition, 91
- Phenyltin, 3
- Pine, 103
- Pinus halepensis, 103
- Pollen, 103
- Pollution**
- , Separation of pollutants, 133
- Polymerization**
- , Solvent effect, 33
- , D,L-Valine, 33
- Raisin, 77
- Reaction**
- , Heterogeneous, 111
- Sorption**
- , Isotherm, 77
- Spectroscopy**
- , Mass spectra distinction, 13
- , NMR spectra amideboranes, 63
- Spirodioxazole, 119
- Stannic chlorides acylpyridine adducts, 3
- Stereospecificity**
- , Solvent effect, 33
- Sterols, 103
- Structure**
- , Heptacyanomolybdate (II), 167
- Tetrahydropyridazine, 49
- Tetrathiafulvalenes, 161
- Thermodynamics**
- , Lattice statistical, 55
- Thiocyanates, 87
- Thiosulphates, 87
- Transannular, 97
- Water activity, 77
- D,L-Valine NCA, 33