

- [45] *H.-J. Hansen*, Dissertation, Universität Zürich 1968; *H.-J. Hansen, B. Sutter & H. Schmid*, *Helv.* 51, 828 (1968).
[46] *R. C. Fuson, W. E. Ross & C. H. McKeever*, *J. Amer. chem. Soc.* 61, 414 (1939).
[47] *J. J. Lapkin*, *Ž. obšč. Chim.* 16, 721 (1946); *Chem. Abstr.* 41, 1218e (1947).
[48] *N. P. Bun-Hoi, P. Jacquignon & O. Roussel*, *Bull. Soc. chim. France* 1965, 322.
[49] *H. E. Ungnade & A. D. McLaren*, *J. org. Chemistry* 10, 29 (1945).
[50] *K. S. Dhami & J. B. Stothers*, *Canad. J. Chemistry* 43, 479 (1965).
[51] *R. C. Fuson & W. H. Libby*, *J. org. Chemistry* 16, 626 (1951).
[52] *J. J. Lapkin, N. K. Panomareva & L. Yu. Pinegina*, *Ž. obšč. Chim.* 22, 1363 (1952); *Chem. Abstr.* 47, 4861a (1953).

29. Oscillations chimiques du système $\text{BrO}_3^-/\text{Ce}^{4+}$ /acétylacétone

Communication préliminaire

par Désimir Janjic et Philippe Stroot

Département de Chimie physique de l'Université de Genève, 22, Bd. des Philosophes

et Ulrich Burger

Département de chimie organique de l'Université de Genève,

30, quai de l'Ecole-de-Médecine

(23 X 73)

Summary. Temporal chemical oscillations occurring in the $\text{BrO}_3^-/\text{Ce}^{4+}$ /acetylacetone system have been investigated by three different methods: potentiometry, calorimetry and NMR. spectrometry. In spite of the analogy between acetylacetone and malonic acid, this periodic reaction seems to be rather different from the famous *Belousov-Zhabotinsky* reaction.

1. Introduction. – Les oscillations chimiques temporelles se produisant au cours de la réaction de *Belousov-Zhabotinsky* [1–2] (oxydation de l'acide malonique par le bromate en milieu acide sulfurique et catalysée par des ions cériques) ont été étudiées par de nombreux auteurs [3].

Dans cette communication nous avons décrit le comportement, dans les mêmes conditions, d'un autre composé avec un groupe méthylène activé, l'acétylacétone (pentanedione-2,4).

Entretemps, *Bowers et al.* ont mis en évidence le caractère oscillatoire de l'oxydation de l'acétylacétone par le bromate en présence d'ions du manganèse, un catalyseur qui peut être substitué au cérium dans la réaction de *Belousov* [4].

Pour le système $\text{BrO}_3^-/\text{Ce}^{4+}$ /acétylacétone, nous avons procédé à une étude préliminaire du phénomène périodique à l'aide des méthodes d'investigations suivantes:

- a) la potentiométrie, qui permet d'observer l'évolution au cours du temps des particules participant aux réactions d'oxydo-réduction
- b) la calorimétrie, afin de souligner la nature périodique de l'effet thermique qui accompagne les réactions et enfin;
- c) la spectrométrie RMN., susceptible de mettre en évidence l'apparition et la disparition de composés intermédiaires.

2. Partie expérimentale

2.1. Produits utilisés. – Acétylacétone: *Merck AG*; $\text{Ce}(\text{NH}_4)_4(\text{SO}_4)_4$: *Fluka AG*; KBrO_3 : *Merck AG*.

2.2. Potentiométrie – 2.2.1. *Appareillage.* Enregistreur à deux canaux: *Philips PM 8010*. Electrode de référence à sulfate mercureux: *Metrohm*. Electrode spécifique Br^- : *Orion 94-35 A* à membrane cristalline.

2.2.2. *Descriptions des opérations et discussion.* En premier lieu, nous avons procédé à toute une série d'essais en faisant varier la concentration de chaque réactif dans un large domaine, ceci afin de déterminer les conditions les plus favorables à l'obtention d'oscillations. En fait, pour la plupart des mélanges réactionnels on observait une longue période d'induction, suivie de deux ou trois oscillations irrégulières.

La solution qui a donné les oscillations les plus nombreuses et surtout les plus reproductibles avait la composition suivante:

KBrO_3 0,063 M, $\text{Ce}(\text{NH}_4)_4(\text{SO}_4)_4$ 0,0085 M, $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCH}_3$ 0,045 M, H_2SO_4 2,6 N.

Après une brève période d'induction, ce mélange subit huit à dix oscillations très nettes: la couleur de la solution passe du jaune ($\text{Ce}(\text{IV})$) à l'incolore ($\text{Ce}(\text{III})$). A l'aide de l'enregistreur à deux canaux, nous avons pu suivre simultanément les fluctuations périodiques se produisant d'une part dans le potentiel ox-réd $\text{Ce}^{\text{IV}}/\text{Ce}^{\text{III}}$ et, d'autre part, dans la concentration des ions Br^- (voir *Fig. 1*). On constate d'emblée que l'allure générale des oscillations est sensiblement différente de celle de la réaction de *Belousov* (oscillations soutenues pendant plusieurs heures sans modification brutale

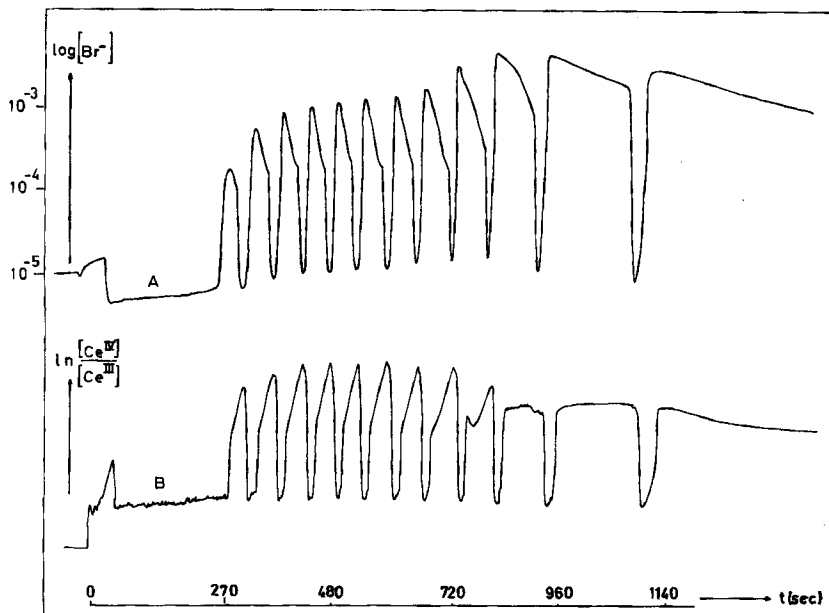


Fig. 1. Enregistrement potentiométrique d'une réaction impliquant KBrO_3 (0,063 M), $\text{Ce}(\text{NH}_4)_4(\text{SO}_4)_4$ (0,0085 M) et acétylacétone (0,045 M) en solution H_2SO_4 2,6 N ($t = 25^\circ$)

de l'amplitude mais avec une augmentation progressive de la période) et de celle du système bromate/manganèse/acétylacétone [4] (oscillations plus nombreuses, mais rapidement amorties).

Il convient d'autre part de noter que la concentration $[\text{Br}^-]$ se maintient dans le domaine d'activité de l'électrode spécifique; elle reste approximativement comprise entre 10^{-5}M et 10^{-2}M . Ceci n'est pas le cas lors de la réaction avec l'acide malonique où la concentration (Br^-) s'abaisse périodiquement au-dessous de la limite théorique de sensibilité de l'électrode [3].

Comme dans le cas de l'acide malonique, les ions Cl^- inhibent complètement la réaction avec l'acétylacétone. Afin d'éviter toute contamination, nous utilisons une électrode de référence à sulfate mercurieux. C'est par rapport à cette électrode de référence commune que sont enregistrées les variations de potentiel à la fois de l'électrode spécifique à Br^- (courbe A, Fig. 1) et d'une électrode de platine (courbe B). La solution est soumise à une agitation constante et maintenue à la température de 25° .

Après les trois ou quatre premières oscillations, un trouble apparaît dans la solution, parfois accompagné d'une interruption plus ou moins longue avant que les oscillations ne se poursuivent. Au fur et à mesure que la réaction se déroule, ce trouble tend à disparaître et une très petite quantité d'une phase liquide dense se dépose et commence à cristalliser partiellement plusieurs heures après la fin de la réaction. L'étude des produits organiques de la réaction se poursuit actuellement dans notre laboratoire.

L'analogie apparente avec la réaction de *Belousov* nous a amenés à supposer que de la bromo-acétylacétone (bromo-3-pentanedione-2,4) est produite pendant la réaction. La présence de ce dérivé bromé a été confirmée par spectrographie RMN. (voir 2.4.).

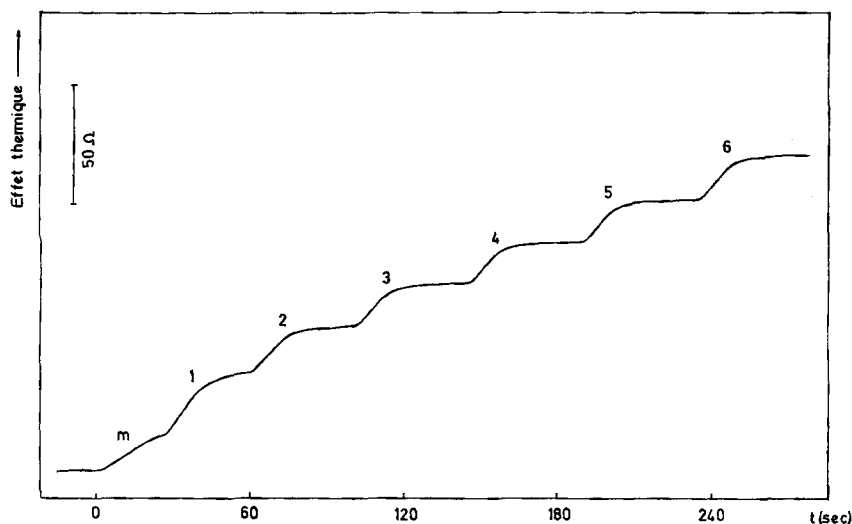
De cette étude potentiométrique, deux points sont à souligner:

- a) malgré les analogies déjà mentionnées avec la réaction de *Belousov*, qui peut présenter plusieurs centaines de périodes, tous nos efforts pour augmenter le nombre d'oscillations avec l'acétylacétone se sont révélés vains,
- b) si le phénomène est globalement reproductible, la période d'induction ainsi que la fréquence et l'amplitude des oscillations peuvent cependant différer assez sensiblement d'un essai à l'autre, bien que les conditions expérimentales soient identiques.

2.3. Calorimétrie. – 2.3.1. *Appareillage.* Les mesures calorimétriques ont été faites à l'aide d'un calorimètre de précision LKB (*Bromma*, Suède). Il s'agit d'un calorimètre à enceinte isothermique (isopéribolique). La réaction y est effectuée à la température de 25° comme dans le cas de la potentiométrie. Le changement de température est enregistré en fonction du temps tout au long de la réaction.

2.3.2. *Description des opérations et discussion.* Le caractère oscillatoire de la réaction, déjà mis en évidence par les changements de couleurs successifs de la solution et par des fluctuations du potentiographe, est encore souligné par la nature périodique du dégagement de chaleur qui accompagne la réaction du système bromate/cérium/acétylacétone (voir Fig. 2).

Le Tableau 1 indique la quantité de calories, calculée approximativement, associée à chaque vague de la courbe représentée à la Fig. 2.

Fig. 2. Enregistrement calorimétrique de la réaction $\text{BrO}_3^-/\text{Ce}^{4+}/\text{acétylacétone}$ Tableau 1. Effet exothermique associé aux oscillations du système $\text{BrO}_3^-/\text{Ce}^{4+}/\text{acétylacétone}$

	temps t [s]	Cal.
Mélange	12"	11,1
oscillation 1	35"	28,7
oscillation 2	68"	25,3
oscillation 3	108"	20,3
oscillation 4	152"	24,2
oscillation 5	197"	23,0
oscillation 6	242"	25,3

La principale observation qui s'impose à la suite de ces mesures calorimétriques, est l'apparition d'oscillations beaucoup plus nombreuses que lors de la potentiométrie. C'est ainsi que le nombre d'oscillations calorimétriques a dépassé la vingtaine lors de certains essais. Les résultats sont, en outre, beaucoup moins reproductibles.

La raison de cette différence de comportement n'a pas encore été éclaircie. Il est cependant permis de supposer que l'oxygène puisse être partiellement responsable de ce phénomène. On sait, en effet, qu'il se comporte comme un inhibiteur dans le cas de la réaction de Belousov [5]. En l'occurrence, cette inhibition pourrait en effet être plus efficace au cours de la potentiométrie (récipient ouvert) que durant la calorimétrie (récipient fermé). Le mode d'agitation affecte également la réaction. Une agitation trop lente ou trop rapide peut perturber, voire même empêcher les oscillations. Les effets de l'agitation et le rôle de l'oxygène doivent donc faire l'objet d'une étude plus systématique.

Il faut finalement tenir compte du fait que la calorimétrie est quasi-adiabatique alors que la potentiométrie était isotherme, ce qui limite la portée d'une comparaison entre les courbes obtenues par ces deux méthodes.

2.4. Spectrométrie RMN. – 2.4.1. Appareillage: Spectromètre Varian XL-100/15.

2.4.2. Description des opérations et discussion. Comparé à la quantité remarquable de travail qui a été consacré à la partie inorganique et physique des réaction oscil-

lantes [3], l'étude du sort du partenaire organique n'est que fragmentaire. Nous aimerions montrer dans cette note préliminaire que la technique de la résonance magnétique nucléaire (RMN.) convient particulièrement à l'étude de la partie organique des réactions oscillantes, bien que la concentration des intermédiaires organiques soit de l'ordre de 0,01M. La composition de la solution étudiée était la même que lors des expériences potentiométriques et calorimétriques. Le mélange aqueux était préparé à $+34^{\circ}$ sous azote. Après l'addition sous agitation magnétique du dernier réactif (l'acétylacétone), une partie aliquote du mélange était transférée dans un tube RMN. et placée le plus vite possible dans le spectromètre à $+34^{\circ}$.

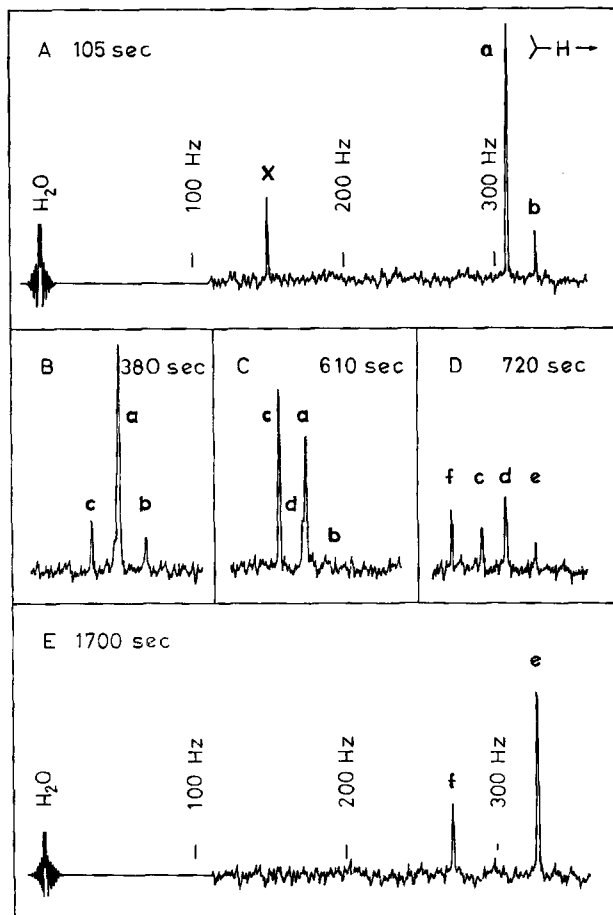


Fig. 3. Spectres ^1H -RMN. à 100 MHz et $+34^{\circ}$ d'une réaction oscillatoire. (H_2O) comme référence interne. Les temps indiqués sont relatifs au début de la réaction

Ainsi en utilisant le signal de l'eau comme référence interne, un premier spectre ^1H -RMN. a été obtenu 105 secondes après le début de la réaction (Fig. 3, spectre A). Selon ce spectre, l'acétylacétone **1** est présente dans le mélange réactionnel en équilibre avec son énol **2**. On distingue clairement les signaux **a** et **b** de deux groupes méthyle

qui appartiennent respectivement aux formes cétonique (**1**) et énolique (**2**), ainsi que le signal **x** du groupe méthylène de **1**, tandis que celui du proton méthinique de **2** est caché par le signal de l'eau. Cette interprétation est en accord avec le fait qu'un mélange réactionnel sans sulfate de cérium donne un spectre ^1H -RMN. identique.

Afin d'obtenir une information sur le processus oscillatoire, nous avons répété le spectre ^1H -RMN. dans la région d'absorption des groupes méthyle toutes les 25 secondes. Cela a été réalisé par décalage périodique de «l'offset» d'observation. Quatre spectres représentatifs de cette série sont représentés sur la Fig. 3 (spectres B à E). Le spectre B, obtenu 380 secondes après le début de la réaction montre l'apparition d'un nouveau signal méthyle **c**. Au fur et à mesure que les signaux **a** et **b** de l'acétylacétone disparaissent, le signal **c** passe par un maximum (spectre C). Par comparaison avec un échantillon connu, nous avons pu attribuer le signal **c** aux groupes méthyle de la bromo-3-acétylacétone non énolisée. Ce corps pourtant n'est manifestement qu'un intermédiaire éphémère de la réaction totale. Les spectres B à E montrent qu'un corps correspondant au signal **d**, apparaît également comme intermédiaire. Seuls les signaux **f** et **e** appartiennent aux produits finals (spectre E de la Fig. 3) et persistent pendant plusieurs heures.

L'identification des intermédiaires et des produits finals est en cours d'étude.

Nous remercions C. Biselx, du Département de Chimie physique, qui a procédé aux mesures calorimétriques ainsi que J. J. Schaer, du même Département, de ses nombreux conseils techniques.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] B. P. Belousov, Ref. Radiats, Med. 1958, Medgiz (Moscou), 145, (1959).
- [2] A. M. Zhabotinsky, Dokl. Akad. Nauk. SSSR, 157, 392 (1964).
- [3] R. J. Field, E. Koros & R. M. Noyes, J. Amer. chem. Soc. 94, 8649 (1972).
- [4] P. G. Bowers, K. E. Caldwell & D. F. Prendergast, J. phys. Chemistry 76, 2185 (1972).
- [5] Z. Varadi & M. T. Beck, Chem. Commun. 1973, 30.

30. Edman-Abbau als analytische Methode in der 'Solid phase'-Peptidsynthese

Vorläufige Mitteilung¹⁾

von Peter Fankhauser, Peter Fries, Peter Stahala und Max Brenner

Institut für Organische Chemie, Universität Basel

(31. XII. 1973)

Summary. The systematic analysis of solid phase peptide synthesis by Edman degradation becomes possible by the development of a technique (high pressure liquid chromatography) for the determination of phenylthiohydantoins in trace amounts. By its qualitative beside the quantitative results the degradation method offers the possibility to follow formation and propagation of failure sequences over more than one synthetic cycle. Scope and limitations of the method are discussed.

¹⁾ Eine ausführliche Mitteilung mit Angaben über die experimentelle Technik des Abbaus und umfassenderen Beispielen wird später in Helv. erscheinen.