

Zusammenfassung

Die Isolierung von $3\alpha,17,21$ -Trihydroxy- 5α -pregnandion-(11,20) in Form seines Di-O-acetyl-Derivates sowie von «Subst. Y» aus Rinder-Nebennieren-Extrakten wird beschrieben, ferner eine Teilsynthese des obigen Diketons aus «Subst. C» über das Di-O-formyl-Derivat. «Subst. Y» besitzt vermutlich die Formel $C_{12}H_{14}O_5$, sie enthält den Iovanilloyl-Rest und ausserdem eine zweite Ketogruppe, vermutlich als primäres Ketol. Einige orientierende Versuche zur Trennung der schwach polaren Anteile des Nebennieren-Extraktes werden beschrieben. Sie lieferten neben bekannten Stoffen eine grössere Anzahl von Kristallisaten in kleinen Mengen, die noch nicht identifiziert oder aufgeklärt werden konnten. Von den bekannten Stoffen ist, soviel wir feststellen konnten, 3β -Hydroxy- 5α -androstandion-(11,17) erstmals aus Nebennieren-Extrakten isoliert worden.

Forschungslaboratorien der Pharmazeutischen Abteilung
der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, und
Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

170. Etude analytique de la diaminoglyoxime II: Complexes avec le nickel

par P.-E. Wenger, D. Monnier et I. Kapétanidis

(14 VII 58)

Complexes nickel-diaminoglyoxime en milieu acide

Nous avons déjà vu¹⁾ que la diaminoglyoxime (DAG), en tant que α -diamine, est capable de former, en milieu légèrement acide, deux complexes solubles avec le nickel et que L. TSCHUGAEFF fut le premier à les isoler et à en décrire les propriétés²⁾.

Par la suite, DUBSKÝ et son école³⁾ reprirent l'étude des réactions du nickel avec la diaminoglyoxime; mais ces auteurs ne décrivent qu'un seul complexe formé en milieu acide, à savoir $[Ni(C_2H_6N_4O_2)_2]X_2$.

Nous avons cru utile d'entreprendre une étude critique de ces travaux, ce qui nous a d'ailleurs permis d'établir de façon sûre le nombre des complexes existant en milieu acide et, aussi, d'en déterminer les constantes. Notre étude est basée sur des méthodes colorimétriques et spectrophotométriques.

A partir du pH 3,78, le chélate Ni-DAG commence à se former et précipite. Aussi avons nous dû effectuer nos mesures à des pH inférieurs, allant de 3 à 3,5.

¹⁾ Helv. **40**, 1456 (1957).

²⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. **40**, 181 (1907).

³⁾ J. V. DUBSKÝ & OKAČ, Coll. Trav. chim. Tchéc. **4**, 388 (1932); J. V. DUBSKÝ, M. KURAŠ & J. TRTÍLEK, *ibid.* **7**, 1 (1935); E. RUŽIČKA & M. KURAŠ, Chem. Listy **46**, 91 (1952); M. KURAŠ, Mikrochem. **32**, 192 (1944); Coll. Trav. chim. Tchéc. **12**, 198 (1947).

Signification des lettres et symboles utilisés

HR	=	$\text{HON}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NOH}$
HRH ⁺	=	$\text{HON}=\text{C}(\text{NH}_2)\overset{+}{\text{C}}(\text{NH}_3)=\text{NOH}$
R ⁻	=	$\text{HON}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NO}^-$
C _x	=	Concentration de la particule x libre
C _{Tx}	=	Conc. totale de la particule x (libre + complexée)
a _x	=	Activité de la part. x
f _x	=	Coeff. d'activité de la part. x
K _a	=	$a_{\text{H}^+} a_{\text{HR}} / a_{\text{HRH}^+} = 10^{-2,95}$
K _{st}	=	Const. de stabilité thermodynamique
K' _{st}	=	Const. de stabilité apparente

Les charges des particules ne sont, en général, pas indiquées dans les formules, pour des raisons de simplicité.

Méthode colorimétrique. Il s'agit d'un essai préliminaire, destiné à donner une indication sur la stabilité des complexes étudiés.

Nous avons préparé une série de solutions renfermant une quantité de nickel déterminée et constante (0,05 mole/l) et des quantités croissantes de réactif (0,025–0,4 mole/l). Le pH, contrôlé au pH-mètre, était ajusté avec de l'HCl concentré à $3,20 \pm 0,03$. Puis, nous avons mesuré la densité optique de ces solutions par rapport à l'eau, à l'aide du colorimètre SPEKKER-HILGER (filtre 607, max. de trans. à 600 mμ).

La courbe $\log I_0/I = f(C_{\text{HR}})$ ainsi obtenue ne montre aucune cassure nette, ce qui prouve que nous avons affaire à un ou plusieurs complexes de stabilité plutôt moyenne*).

Méthode des variations continues généralisée. La méthode des variations continues est principalement due à P. JOB⁴⁾ et compte parmi les méthodes les plus intéressantes dont disposent les analystes pour l'étude des complexes. Cependant son emploi est limité par le fait qu'elle n'est pas applicable au cas où plusieurs complexes coexistent dans la même solution. Par la suite, VOSBURGH & COOPER⁵⁾ ont développé la méthode originale de JOB en travaillant à plusieurs longueurs d'onde. Ils arrivent ainsi à éliminer les interférences mutuelles des complexes et à en déterminer, avec une bonne précision, la composition et les constantes de stabilité.

Pour l'étude des complexes du nickel avec la diamino-glyoxime par cette méthode, nous avons préparé une série de 13 solutions de force ionique constante, $0,15 \pm 0,007$, et de pH bien fixé (par addition d'acide chlorhydrique), puis nous avons établi leurs spectres d'absorption par rapport à l'eau, à l'aide du spectrophotomètre Unicam SP 500 (cuves de 3 cm). La composition de ces solutions ainsi que leur absorption pour quelques longueurs d'onde caractéristiques sont données dans le tableau I. Leurs spectres sont représentés par la fig. 1.

D'une façon générale, on remarque que la formation des complexes conduit à la disparition progressive de la bande d'absorption du nickel située autour de 700 mμ, tandis que les bandes situées à 650 et 390 mμ deviennent de plus en plus intenses en même temps qu'elles se déplacent vers des longueurs d'onde plus petites. D'autre part, il apparaît une nouvelle bande d'absorption dans le

*) Voir thèse I. KAPÉTANIDIS n° 1272, Genève.

4) Ann. Chim. 9, 113 (1928).

5) W. C. VOSBURGH & G. R. COOPER, J. Amer. chem. Soc. 63, 437 (1941); R. K. GOULD & W. C. VOSBURGH, *ibid.* 64, 1630 (1942).

proche infra-rouge. On observe également une sorte de point isobestique à $742 \text{ m}\mu$ qui est dû à une simple coïncidence. Il semble en effet que, pour cette longueur d'onde, le coefficient moléculaire d'extinction (ϵ), du complexe $[\text{Ni}(\text{HR})_2]^{2+}$ soit d'environ trois fois plus élevé que celui de l'ion nickel.

Tableau I

Sol. N°	C_{TNi} m.	C_{THR} m.	$C_{\text{INa}_{\text{tot}}}$ m.	pH à 20°	D_{900}	D_{700}	D_{570}	D_{540}
1	0,000	0,050	0,138	3,50	0,007	0,010	0,013	0,015
2	0,005	0,045	0,127	3,55	0,258	0,063	0,321	0,355
3	0,010	0,040	0,115	3,55	0,498	0,115	0,548	0,556
4	0,0125	0,0375	0,110	3,56	0,557	0,140	0,608	0,586
5	0,0150	0,035	0,104	3,47	0,547	0,160	0,593	0,542
6	0,01666	0,03333	0,100	3,51	0,570	0,179	0,608	0,540
7	0,020	0,030	0,090	3,53	0,552	0,205	0,581	0,491
8	0,025	0,025	0,078	3,50	0,469	0,232	0,470	0,460
9	0,030	0,020	0,060	3,54	0,384	0,258	0,371	0,259
10	0,035	0,015	0,045	3,47	0,303	0,278	0,282	0,175
11	0,040	0,010	0,030	3,52	0,218	0,293	0,202	0,117
12	0,045	0,005	0,015	3,57	0,133	0,302	0,130	0,074
13	0,050	0,000	0,000	—	0,050	0,304	0,057	0,024

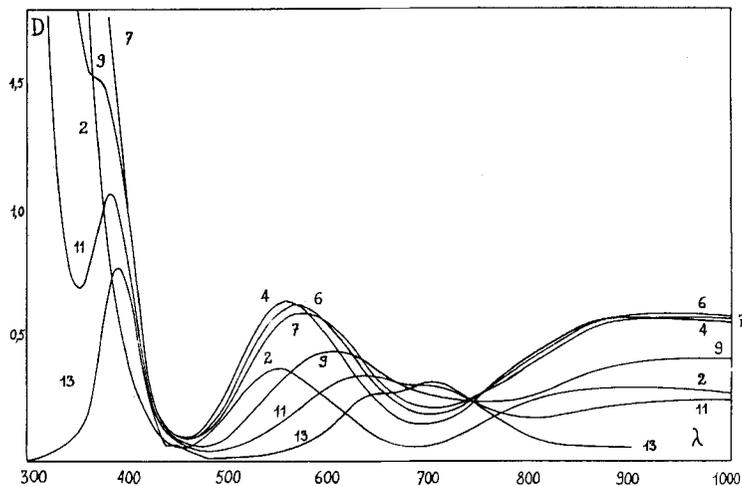


Fig. 1

Spectres d'absorption des solutions nickel-diaminoglyoxime (les numéros des courbes correspondent aux solutions indiquées dans le tableau I)

Enfin nous remarquons que les deux complexes ont des spectres très semblables. La courbe $\log I_0/I = f(\text{HR}/\text{HR} + \text{Ni})$, tracée pour n'importe quelle longueur d'onde comprise entre 400 et $1000 \text{ m}\mu$ présente toujours deux maxima, le premier pour le point $\text{Ni}/\text{HR} = 1/2$, le second pour $\text{Ni}/\text{HR} = 1/3$. Ces maxima restent bien marqués pour toute la région spectrale étudiée et seules

leurs hauteurs relatives varient un peu avec la longueur d'onde. Nous donnons dans la fig. 2 un exemple de courbe tracée pour la longueur d'onde de 900 m μ .

Il est évident que les interférences mutuelles entre les deux complexes sont beaucoup trop grandes pour que nous puissions faire le calcul des constantes, avec une approximation suffisante.

La méthode des variations continues nous a fourni une preuve de l'existence des deux complexes décrits par TSCHUGAEFF²⁾.

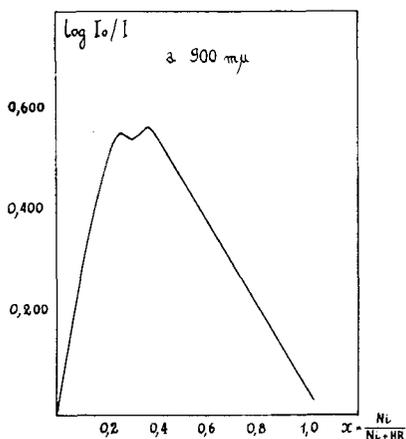


Fig. 2

Courbe $\log I_0/I = f(Ni/Ni + HR)$, à 900 m μ (HR = diamincglyoxime)

Méthode des solutions correspondantes (J. BJERRUM)⁶⁾. Dans une étude récente, WOLDBYE⁷⁾ expose les avantages qu'offre cette méthode vis-à-vis de la précédente, lorsqu'on a affaire à un système de plusieurs complexes dont les propriétés optiques sont très voisines.

Appliquée dans notre cas, elle nous a permis de calculer les constantes de stabilité des complexes étudiés.

Quatre séries a-d de 13 solutions ont été préparées pour cette étude. Le tableau II en donne la composition et les coefficients moléculaires d'extinction mesurés au spectrophotomètre *Unicam*, à 4 longueurs d'onde. Le pH a été ajusté à l'aide d'acide chlorhydrique n. et mesuré au pH-mètre, à 20°. Des quantités variables de chlorure de sodium ont été ajoutées afin que la force ionique fût toujours sensiblement égale à 0,15. Ce chiffre représente la force ionique de la solution de chlorure de nickel la plus concentrée : 0a (tableau II). Il est à remarquer que les solutions 7a-12a (tableau II) ont une force ionique légèrement supérieure, allant de 0,15 à 0,19.

Nous avons apporté quelques modifications aux formules de BJERRUM. Celui-ci ne tient pas compte de la propre dissociation de la particule complexante, peut-être parce qu'il étudie le comportement de l'ammoniac en présence d'une grande quantité de nitrate d'ammonium. Nous estimons pourtant qu'il est indispensable de le faire dans notre cas et c'est pour cette raison que nous introduisons dans nos calculs le terme correctif C_{HRH} (équation 2).

⁶⁾ Det Kgl. Danske Videnskab Selskab (matem.-fys. meddel.) **21**, N° 4 (1944).

⁷⁾ F. WOLDBYE, Acta chem. scand. **9**, 299 (1955).

Tableau II

Sol. N°	C _{TNi} m.	C _{THR} m.	C _{INa} m.	pH à 20°	ε ₉₀₀	ε ₇₀₀	ε ₅₇₀	ε ₅₄₀
0a	0,05	0,00	0,00	3,58	0,38	2,08	0,40	0,20
1a	0,05	0,025	0,00	3,50	3,34	2,66	3,92	1,92
2a	0,05	0,050	0,00	3,51	6,64	3,10	6,36	4,84
3a	0,05	0,075	0,00	3,52	9,64	3,40	9,78	8,20
4a	0,05	0,100	0,00	3,49	12,3	3,58	13,0	11,8
5a	0,05	0,125	0,00	3,48	14,6	3,70	16,0	15,4
6a	0,05	0,150	0,00	3,54	16,7	3,82	18,5	18,7
7a	0,05	0,175	0,00	3,51	17,6	3,90	20,0	20,9
8a	0,05	0,200	0,00	3,50	18,5	3,94	21,1	22,5
9a	0,05	0,225	0,00	3,49	18,6	4,00	21,3	22,9
10a	0,05	0,250	0,00	3,48	18,8	4,00	21,7	23,6
11a	0,05	0,275	0,00	3,48	19,0	4,04	21,7	24,0
12a	0,05	0,300	0,00	—	—	—	—	—
0b	0,0375	0,0000	0,0375	3,53	0,40	2,03	0,37	0,19
1b	0,0375	0,01875	0,0375	3,50	3,33	2,67	2,96	1,92
2b	0,0375	0,0375	0,0375	3,52	6,51	3,09	6,21	4,67
3b	0,0375	0,05625	0,0375	3,49	9,44	3,44	9,60	8,03
4b	0,0375	0,0750	0,0375	3,51	12,2	3,63	12,9	11,5
5b	0,0375	0,09375	0,03535	3,48	14,6	3,79	15,8	14,9
6b	0,0375	0,1125	0,0341	3,49	16,3	3,58	18,1	18,0
7b	0,0375	0,13125	0,033	3,52	17,8	3,97	20,0	20,6
8b	0,0375	0,150	0,0285	3,48	18,2	3,99	20,7	21,8
9b	0,0375	0,16875	0,024	3,48	18,6	4,00	21,2	22,6
10b	0,0375	0,1875	0,0195	3,47	18,6	4,00	21,2	22,8
11b	0,0375	0,20625	0,015	3,47	18,8	4,00	21,6	23,5
12b	0,0375	0,225	0,0105	3,48	18,6	3,95	21,3	23,2
0c	0,025	0,000	0,075	3,54	0,33	2,04	0,36	0,24
1c	0,025	0,0125	0,075	3,49	2,95	2,64	2,76	1,72
2c	0,025	0,025	0,075	3,48	5,85	3,07	5,80	4,36
3c	0,025	0,0375	0,075	3,49	8,53	3,27	9,00	7,44
4c	0,025	0,050	0,075	3,53	11,2	3,51	12,1	10,7
5c	0,025	0,0725	0,0735	3,53	12,4	3,60	13,8	12,6
6c	0,025	0,075	0,0725	3,49	15,5	3,89	17,4	17,0
7c	0,025	0,0875	0,072	3,47	16,9	3,91	19,3	19,4
8c	0,025	0,100	0,069	3,47	17,6	3,91	20,2	20,8
9c	0,025	0,1125	0,066	3,48	17,9	3,95	20,8	21,8
10c	0,025	0,125	0,0630	5,53	17,7	3,83	20,6	21,7
11c	0,025	0,1375	0,060	3,47	18,2	3,96	21,4	22,8
12c	0,025	0,150	0,057	—	—	—	—	—
0d	0,0125	0,000	0,1125	3,48	0,32	2,03	0,45	0,29
1d	0,0125	0,00625	0,1125	3,47	2,75	2,56	2,56	1,60
2d	0,0125	0,0125	0,1125	3,48	5,20	2,91	5,07	3,71
3d	0,0125	0,01875	0,1125	3,51	7,73	3,25	7,92	6,35
4d	0,0125	0,0250	0,1125	3,47	10,2	3,49	10,8	9,28
5d	0,0125	0,03125	0,112	3,52	12,3	3,63	13,2	11,8
6d	0,0125	0,0375	0,111	3,50	14,2	3,87	15,4	14,4
7d	0,0125	0,04375	0,111	3,49	15,4	3,71	16,5	15,8
8d	0,0125	0,0500	0,1095	3,53	16,4	3,84	18,1	18,3
9d	0,0125	0,05625	0,108	3,50	17,1	3,97	19,4	19,7
10d	0,0125	0,0625	0,1065	3,48	17,8	4,00	20,2	20,7
11d	0,0125	0,06875	0,105	3,51	18,1	4,00	20,6	21,4
12d	0,0125	0,0750	0,1035	3,49	18,3	4,00	21,0	22,3

Formules. Les concentrations totales du nickel et de la diaminoglyoxime sont données par les formules suivantes:

$$C_{\text{TNi}} = \sum_0^j C_{\text{Ni}(\text{HR})_n}, \quad (1)$$

$$C_{\text{THR}} = \sum_0^j n C_{\text{Ni}(\text{HR})_n} + C_{\text{HR}} + C_{\text{HRH}'}, \quad (2)$$

et le nombre (ou fonction) de formation \bar{n} , par la formule:

$$\bar{n} = \frac{C_{\text{THR}} - (C_{\text{HR}} + C_{\text{HRH}'})}{C_{\text{TNi}}} \quad (3)$$

ou, puisque $C_{\text{HRH}'} = a_{\text{H}'} C_{\text{HR}} / K_a f_{\text{HRH}'}$,

$$\bar{n} = \frac{C_{\text{THR}} - C_{\text{HR}} \left(1 + \frac{a_{\text{H}'}}{K_a f_{\text{HRH}'}} \right)}{C_{\text{TNi}}}. \quad (3a)$$

D'autre part, la dissociation des complexes nous permet d'écrire:

$$K_n = \frac{a_{\text{Ni}(\text{HR})_n}}{a_{\text{Ni}} a_{\text{HR}}^n} = \frac{f_{\text{Ni}(\text{HR})_n}}{f_{\text{Ni}} f_{\text{HR}}^n} \cdot \frac{C_{\text{Ni}(\text{HR})_n}}{C_{\text{Ni}} C_{\text{HR}}^n} \quad (4)$$

et, puisque $f_{\text{HR}} = 1$:

$$K'_n = K_n \cdot \frac{f_{\text{Ni}}}{f_{\text{Ni}(\text{HR})_n}} = \frac{C_{\text{Ni}(\text{HR})_n}}{C_{\text{Ni}} C_{\text{HR}}^n}. \quad (4a)$$

La combinaison des équations (1), (2), (3) et (4a) nous donne finalement:

$$\bar{n} = \frac{\sum_0^j n K'_n C_{\text{HR}}^n}{\sum_0^j K'_n C_{\text{HR}}^n} = \frac{K'_1 C_{\text{HR}} + 2 K'_2 C_{\text{HR}}^2 + \dots + n K'_n C_{\text{HR}}^n}{1 + K'_1 C_{\text{HR}} + K'_2 C_{\text{HR}}^2 + \dots + K'_n C_{\text{HR}}^n}. \quad (5)$$

Il nous reste donc à calculer \bar{n} d'une part et la concentration de la diaminoglyoxime non complexée d'autre part, afin de pouvoir déterminer les constantes K' .

Considérons deux solutions correspondantes S_1 et S_2 , de même force ionique.

Nous avons:

$$\bar{n} = \frac{C_{\text{THR}_1} - C_{\text{HR}}(1 + a_{\text{H}'}/K_a f_{\text{HRH}'})}{C_{\text{TNi}_1}} = \frac{C_{\text{THR}_2} - C_{\text{HR}}(1 + a_{\text{H}'}/K_a f_{\text{HRH}'})}{C_{\text{TNi}_2}}$$

ou

$$\bar{n} = \frac{C_{\text{THR}_1} - C_{\text{THR}_2}}{C_{\text{TNi}_1} - C_{\text{TNi}_2}},$$

relation qui nous permet de déterminer \bar{n} et C_{HR} et de tracer par la suite la courbe $\bar{n} = f(\text{pHR})$.

D'autre part, l'équation (5) peut s'écrire:

$$\bar{n} = (1 - \bar{n}) K'_1 C_{\text{HR}} + (2 - \bar{n}) K'_2 C_{\text{HR}}^2 + \dots + (j - \bar{n}) K'_j C_{\text{HR}}^j. \quad (5a)$$

Il suffit donc d'établir un nombre d'équations égal à j , puis de résoudre le système de j équations, pour obtenir les constantes cherchées. BJERRUM recommande d'établir ces équations pour $\bar{n} = 0,5 - 1,5 - 2,5$, etc., car les résultats sont plus précis.

L'examen de la courbe $\bar{n} = f(\text{pHR})$ (fig. 3) nous montre qu'en solution aqueuse il ne peut se former que trois complexes au maximum ($j = 3$). En effet, il semble que la formation du complexe $[\text{Ni}(\text{HR})_4]^{++}$ demanderait des concentrations très élevées de diaminoglyoxime, ce qui est impossible à réaliser puisque la solubilité du réactif est limitée. D'ailleurs, aucun auteur n'a signalé jusqu'à présent l'existence de complexes du nickel octacoordonné.

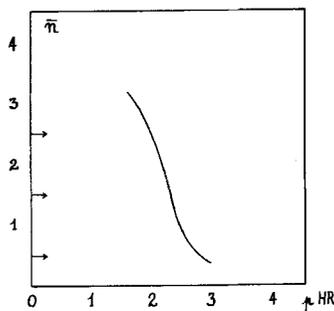


Fig. 3

Courbe $\bar{n} = f(\text{pHR})$ pour le système Ni-diaminoglyoxime (HR)

La fig. 4 nous montre un ensemble de courbes représentant la variation du coefficient moléculaire d'extinction en fonction de la concentration du réactif, à 900 m μ . Chaque droite parallèle à l'axe des abscisses détermine trois solutions correspondantes.

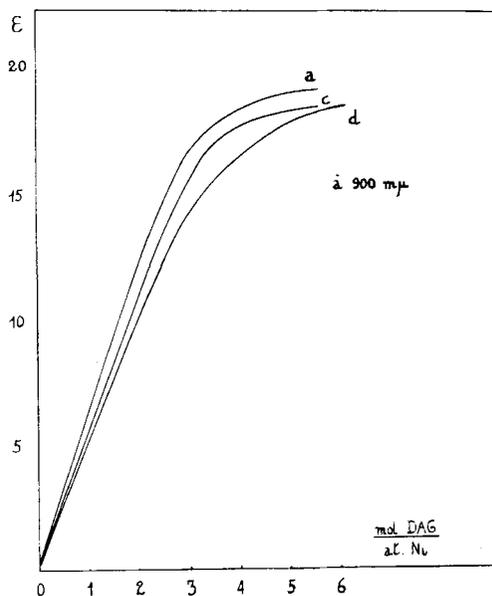


Fig. 4

Variation du coefficient moléculaire d'extinction des solutions nickel-diaminoglyoxime, en fonction du rapport moles DAG/at. Ni et de la dilution

Le lecteur trouvera au tableau III un exemple de calcul de \bar{n} et de C_{HR} , pour la même longueur d'onde. C'est précisément ce calcul qui nous a permis de tracer la courbe représentée par la fig. 3.

Tableau III. Calcul de \bar{n} et de pHR pour 900 $m\mu$
(séries de solutions a et d; voir tableau II et fig. 10 et 11)

C_{THRa} m.	C_{THRd} m.	C_{TNia} m.	C_{TNid} m.	\bar{n}	C_{HR} m.	pHR
0,0205	0,00625	0,05	0,0125	0,38	0,00113	2,95
0,0390	0,0125	0,05	0,0125	0,71	0,00273	2,56
0,0587	0,01875	0,05	0,0125	1,07	0,00404	2,39
0,0800	0,0250	0,05	0,0125	1,47	0,00498	2,30
0,100	0,03125	0,05	0,0125	1,83	0,00630	2,20
0,121	0,0375	0,05	0,0125	2,22	0,00733	2,13
0,135	0,04375	0,05	0,0125	2,43	0,0101	2,00
0,149	0,0500	0,05	0,0125	2,63	0,0129	1,89
0,160	0,05625	0,05	0,0125	2,77	0,0163	1,79
0,175	0,0625	0,05	0,0125	3,00	0,0188	1,73
0,185	0,06875	0,05	0,0125	3,10	0,0226	1,65
0,194	0,0750	0,05	0,0125	3,17	0,0266	1,57

Afin de mieux nous rendre compte des erreurs expérimentales, nous avons répété le même calcul aux longueurs d'onde de 540 et de 570 $m\mu$. Les résultats étant en excellent accord avec ceux que nous avons obtenus pour 900 $m\mu$, nous ne les reproduisons pas ici en entier.

Les courbes $\bar{n} = f(\text{pHR})$, tracées pour 540, 570 et 900 $m\mu$, nous donnent:

\bar{n}	pHR à			pHR moy.	C_{HR} moy. mole/l
	540 $m\mu$	570 $m\mu$	900 $m\mu$		
0,5	2,75	2,70	2,75	2,73	$1,86 \cdot 10^{-3}$
1,5	2,34	2,30	2,30	2,31	$4,9 \cdot 10^{-3}$
2,5	1,88	1,93	1,97	1,93	$1,175 \cdot 10^{-2}$

d'où le système d'équations suivant:

$$\begin{cases} 0,5 = 0,5 K'_1 \cdot 1,86 \cdot 10^{-3} + 1,5 K'_2 (1,86 \cdot 10^{-3})^2 + 2,5 K'_3 (1,86 \cdot 10^{-3})^3, \\ 1,5 = -0,5 K'_1 \cdot 4,9 \cdot 10^{-3} + 0,5 K'_2 (4,9 \cdot 10^{-3})^2 + 1,5 K'_3 (4,9 \cdot 10^{-3})^3, \\ 2,5 = -1,5 K'_1 \cdot 1,175 \cdot 10^{-2} - 0,5 K'_2 (1,175 \cdot 10^{-2})^2 + 0,5 K'_3 (1,175 \cdot 10^{-2})^3. \end{cases}$$

La résolution du système nous donne:

$$K'_1 = 10^{2,38 \pm 0,20}, \quad K'_2 = 10^{4,37 \pm 0,20}, \quad K'_3 = 10^{7,00 \pm 0,20}.$$

L'écart de $\pm 0,20$ unités que nous estimons pour les exposants des constantes K' a été établi d'après l'erreur maximum de $\pm 0,04$ unités, commise lors de l'évaluation des pHR moyens.

Il ne nous reste donc plus qu'à calculer les coefficients d'activité du nickel libre et du nickel complexé, afin d'obtenir les constantes thermodynamiques:

$$K_n = K'_n f_{Ni(HR)_n} / f_{Ni}.$$

Pour une solution de force ionique égale à 0,15, la formule DEBYE-HÜCKEL¹⁾ nous donne: $f_{\text{Ni}} = 0,329$ et $f_{\text{Ni}(\text{HR})_n} = 0,704 \pm 0,016$. (Le paramètre de l'ion nickel vaut $4,86 \text{ \AA}^8$), celui du nickel complexé a été évalué à $32,5 \pm 2,5 \text{ \AA}$.) D'où le rapport $f_{\text{Ni}(\text{HR})_n}/f_{\text{Ni}} = 10^{0,33 \pm 0,01}$.

Nous obtenons donc finalement:

$$K_1 = 10^{2,69 \pm 0,21}, K_2 = 10^{4,70 \pm 0,21}, K_3 = 10^{7,33 \pm 0,21}.$$

On remarquera que le premier complexe $[\text{Ni}(\text{HR})]^{2+}$ est très peu stable; c'est la raison pour laquelle il n'a pu être isolé à l'état solide.

Etude du chélate nickel-diaminoglyoxime

a) *pH de précipitation et de redissolution.* Une solution renfermant 0,006 mole d'acide chlorhydrique, 0,001 mole de chlorure de nickel et 0,002 mole de DAG, dans un volume total de 100 ml, est titrée à 20° avec de l'hydroxyde de sodium n. La fig. 4 représente les résultats moyens de trois titrages.

Nous avons constaté que la précipitation commence au pH de $3,78 \pm 0,04$. Il s'agit d'une réaction lente, car après chaque addition d'hydroxyde, le pH de la solution croît tout d'abord anormalement, puis, après une agitation énergique, il décroît et se stabilise. C'est à cause de ce phénomène que le palier de précipitation de la courbe présente un maximum qui peut être très prononcé si l'on ne prend pas soin d'ajouter l'hydroxyde de sodium assez lentement.

Nous pensons que la réaction de la précipitation peut être interprétée de la façon suivante: le complexe $\text{Ni}(\text{HR})_2^{2+}$ n'est stable qu'en milieu suffisamment acide. Lorsque la concentration des ions OH' atteint une certaine valeur ($10^{-10,2}$), le complexe $\text{Ni}(\text{HR})_2^{2+}$ est détruit et donne naissance au chélate dihydraté, très probablement par l'intermédiaire de $[\text{Ni}(\text{HR})_2](\text{OH})_2$, selon le schéma:



La dernière transformation serait donc responsable de la lenteur de la réaction.

Enfin, lorsqu'on ajoute un excès d'alcali dans la solution, le chélate se redissout partiellement, mais la dissolution n'est complète que dans un alcali assez concentré, par exemple NaOH 2-n. au minimum.

La courbe de titrage de la fig. 5 nous montre donc que le dosage du nickel par précipitation au moyen de la diaminoglyoxime doit se faire à un pH situé entre 7 et 8. Cette observation a pu être confirmée lors des essais de dosage du nickel.

Dans un cas ordinaire, cette courbe de titrage aurait suffi pour la détermination du produit de solubilité du chélate en question. Malheureusement, l'existence des deux complexes $[\text{Ni}(\text{HR})_2]^{2+}$ et $[\text{Ni}(\text{HR})_3]^{2+}$ en milieu acide complique énormément le calcul et en rend le résultat peu précis.

Nous avons alors déterminé la solubilité du chélate selon la méthode relativement simple que voici:

b) *Détermination de la solubilité du chélate dans l'eau.* 0,2377 g (0,001 mole) de chlorure de nickel hexahydraté sont introduits dans un ballon jaugé de 1 l renfermant environ 500 ml d'eau. On y ajoute une solution renfermant 0,2362 g (0,002 mole) de DAG et 20 ml

¹⁾ B.-E. CONWAY, *Electrochemical Data*, Elsevier (1952).

de NaOH 0,1-n. (0,002 mole) et l'on complète au litre (pH de la solution: $7 \pm 0,25$). Le ballon est placé dans un thermostat à $20^\circ \pm 1^\circ$. Après 48 h d'agitation la liqueur est filtrée, aussi rapidement que possible, à travers un Gooch (SCHOTT & GEN. 1G4) dont la plaque poreuse est recouverte d'une couche d'amiante fine de 5 mm d'épaisseur, traitée au préalable selon PREGL⁹⁾. La liqueur filtrée est placée dans une grande capsule de porcelaine et, après addition de 10 ml d'acide nitrique concentré (MERCCK, *pro analysi*), elle est évaporée à sec sur une plaque chauffante. Le résidu est repris par quelques gouttes d'acide nitrique concentré et dissous dans environ 3 ml d'eau. La solution est filtrée et le nickel est dosé par la méthode de SCHWARZ-BERGMAMPF¹⁰⁾.

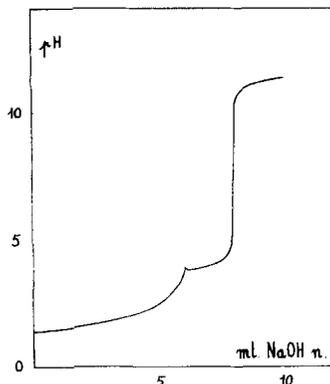


Fig. 5

Courbe de précipitation du chélate nickel-diaminoglyoxime en fonction du pH

Les résultats sont assez bien reproductibles: trouvé resp. 4,612 mg et 5,021 mg de NiR_2/l . Moyenne: $4,82 \text{ mg} \pm 0,20 \text{ mg}$ de NiR_2/l à $20^\circ \pm 1^\circ$ (pH = $7 \pm 0,25$).

Ajoutons que le chélate NiR_2 s'est avéré insoluble dans la plupart des solvants organiques usuels. Par contre, il se dissout facilement dans le diméthylformamide avec une coloration jaune intense.

Complexes nickel-diaminoglyoxime en milieu alcalin

Ainsi que nous l'avons vu au chapitre précédent, le chélate Ni-DAG est soluble dans les alcalis forts. Cependant les solutions obtenues ne sont pas très stables et, au bout de quelque temps, il se forme un trouble ou un précipité.

Nous avons voulu étudier ce phénomène d'après les méthodes optiques exposées plus haut et, dans ce but, nous avons préparé deux séries de solutions, renfermant une quantité déterminée de nickel et des quantités variables de diaminoglyoxime. Les solutions de la première série étaient 2,5-m. en hydroxyde de sodium, et celles de la seconde, 5-m.

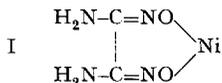
Malheureusement, nous n'avons pu compléter notre étude à cause des précipités et des troubles qui sont apparus au bout d'un certain temps dans la presque totalité des solutions. D'autre part, la forte teneur en alcali ne permet pas des mesures pH-métriques suffisamment précises pour l'étude des complexes formés.

⁹⁾ F. PREGL & H. ROTH, *Quantitative Organische Mikroanalyse*, Springer-Verlag, Wien 1947.

¹⁰⁾ F. HECHT & J. DONAU, *Anorganische Mikrogewichtsanalyse*, Springer-Verlag, Wien 1940.

Néanmoins, nous avons fait un certain nombre d'observations qui méritent d'être exposées.

La solution, renfermant des quantités égales de nickel et de diaminoglyoxime, est colorée en vert-brun et précipite très rapidement après sa préparation. Nous pensons qu'il se forme le composé I, soluble dans l'eau, mais peu stable,



qui se décompose en donnant de l'hydroxyde de nickel souillé d'un peu de chélate (précipité vert-brun). La précipitation n'est que partielle et la solution restante acquiert une coloration rouge-brun. Une petite partie du nickel et la plus grande partie de la diaminoglyoxime restent en solution et donnent des complexes plus stables.

En effet, les solutions renfermant 2 ou plusieurs molécules de diaminoglyoxime par atome de nickel se conservent un peu mieux. Elles sont colorées en rouge-brun et ne précipitent pas immédiatement après leur formation. Néanmoins on n'obtient des solutions stables que lorsque le rapport DAG/Ni est suffisamment élevé, au minimum 10. Ces dernières possèdent un spectre d'absorption bien défini et, pour ainsi dire, pratiquement indépendant de la concentration de l'hydroxyde de sodium lorsque celle-ci est comprise entre 2 et 10 moles/l.

La fig. 6 reproduit le spectre d'une solution 10^{-3} -m. en NiCl_2 , 2,5-m. en NaOH et saturée en DAG (courbe A, cuves de 1 mm; courbe B, cuves de 1 cm).

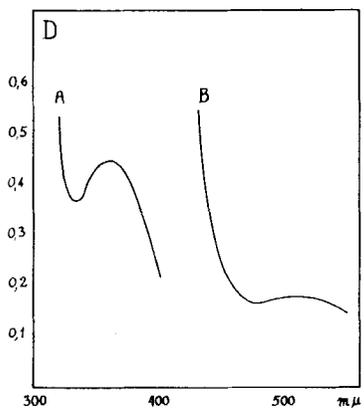
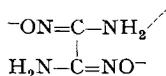


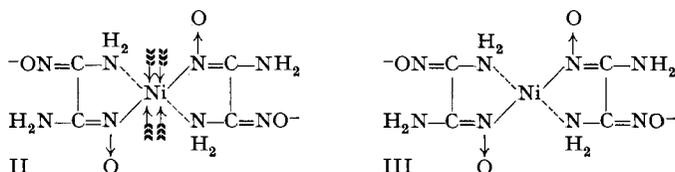
Fig. 6

Spectre d'absorption d'une solution alcaline du chélate nickel-diaminoglyoxime, en présence d'un excès de réactif (courbe A: cuves de 1 mm; courbe B: cuves de 10 mm)

Nous croyons qu'il se forme un complexe du type II, schéma où chacune des flèches \uparrow représente une molécule de diaminoglyoxime entièrement dissociée,



placée perpendiculairement au plan du chélate. Ainsi, la coordinance du nickel est satisfaite. Le complexe que nous proposons ne serait stable qu'en présence d'un excès de diaminoglyoxime. La perte des quatre molécules ionisées de



diaminoglyoxime conduirait au composé III, produit lors de la dissolution du chélate dans l'alcali. Ce complexe se décompose lentement et fournit un précipité brunâtre.

La fig. 6 nous montre que le complexe Ni-DAG possède un coefficient moléculaire d'extinction élevé ($5 \cdot 10^3$ pour la raie $366 \text{ m}\mu$ du mercure) et nous avons pensé que cette propriété pourrait être intéressante pour un dosage spectrophotométrique du nickel. Nous avons fait des mesures sur une série de solutions renfermant des quantités de nickel très variées et les résultats ont été satisfaisants (tableau IV). Malheureusement, le cobalt présente aussi une absorption importante pour la même longueur d'onde. Les oxydants ne produisent aucun changement de la coloration (cas de la diméthylglyoxime). Tout au plus, déterminent-ils une destruction du chélate dissous dans l'alcali.

Tableau IV. *Dosage spectrophotométrique du nickel*
Cuves de 1 cm, photomètre EPPENDORF, triplet 366 Hg
 $C_{\text{DAGtot}} = 5 \cdot 10^{-2} \text{ m.}; C_{\text{NaOH}} = 2,5 \text{ n}$

C_{Ni} M	D	C_{Ni} M	D	C_{Ni} M	D
$4 \cdot 10^{-4}$	1,90	$1 \cdot 10^{-4}$	0,510	$2 \cdot 10^{-5}$	0,108
$3 \cdot 10^{-4}$	1,45	$5 \cdot 10^{-5}$	0,269	$1 \cdot 10^{-5}$	0,056
$2 \cdot 10^{-4}$	1,00	$3 \cdot 10^{-5}$	0,164	$5 \cdot 10^{-6}$	0,034

Etude préliminaire du dosage gravimétrique du nickel, en présence et en absence de cobalt

Nous avons déjà signalé les travaux effectués concernant le dosage du nickel par la diaminoglyoxime (*loc. cit.*).

Tout d'abord, des essais de précipitation du nickel seul ont été effectués. Des solutions acides renfermant du nickel et un léger excès de réactif ont été précipitées avec la soude et l'ammoniaque, à froid et à chaud. Nous avons constaté que la précipitation à chaud donne dans les deux cas des résultats trop faibles. La précipitation à froid avec l'hydroxyde de sodium conduit également à des résultats faibles, tandis qu'avec l'ammoniaque, on obtient des résultats impeccables.

Les *meilleures conditions* pour cette précipitation sont les suivantes: la solution renfermant le nickel est rendue faiblement acide (pH 2,5-3). On ajoute une solution du réactif saturée jusqu'à coloration bleu-violet puis, peu à peu, et en agitant constamment, on

ajoute de l'ammoniaque diluée jusqu'à ce que le pH monte à environ 8 (papier indicateur universel MERCK). On laisse déposer le précipité, on filtre, on lave avec une solution diluée du réactif puis avec de l'eau. On sèche à 110°, à poids constant (env. 1 h) et on pèse.

Le cobalt, lorsqu'il est présent en petites quantités ($\text{Co/Ni} < 1$) ne gêne pas. Il forme néanmoins un complexe très stable avec la diaminoglyoxime, soluble dans l'eau et coloré en rouge-brun. Pour des quantités de cobalt plus fortes on observe tout d'abord une coprécipitation et les résultats sont beaucoup trop forts. Puis, lorsque le rapport Co/Ni dépasse 5, le nickel ne précipite plus; le chélate Ni-DAG est peptisé et reste en suspension colloïdale.

Nous avons fait quelques essais de masquage du cobalt que nous signalerons brièvement ici. Deux réactifs ont été utilisés, l'éthylènediamine et l'oxalate d'ammonium.

La première complexe très fortement le cobalt, mais elle donne également un complexe avec le nickel, dont la stabilité est aussi importante, et les résultats sont très faibles, même quand on effectue la précipitation avec un grand excès de réactif.

Par contre, l'oxalate d'ammonium permet de doser le nickel en présence de dix fois plus de cobalt:

On chauffe légèrement la solution à analyser et l'on ajoute de l'oxalate d'ammonium jusqu'à disparition complète du précipité rose qui se forme au début. On laisse refroidir et l'on effectue la précipitation en ajoutant le réactif en premier, puis de l'ammoniaque jusqu'à réaction très faiblement alcaline ($\text{pH} \sim 8$). Le précipité est lavé avec une solution d'oxalate d'ammonium, puis avec de l'eau.

Lorsque le rapport Co/Ni est supérieur à 10, le nickel ne précipite plus, même avec un grand excès de diaminoglyoxime.

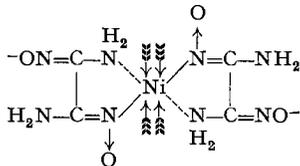
Il ressort de notre étude que la diaminoglyoxime ne convient pas pour le dosage du nickel en présence de grandes quantités de cobalt.

SUMMARY

1. With diaminoglyoxime in an acidic medium nickel gives three complexes (I), (II) and (III): $[\text{Ni}(\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2)]^{++}$ (I), $[\text{Ni}(\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2)_2]^{++}$ (II), $[\text{Ni}(\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2)_3]^{++}$ (III) with the respective stability constants: (I) $10^{2,69 \pm 0,21}$, (II) $10^{4,70 \pm 0,21}$, and (III) $10^{7,33 \pm 0,21}$.

2. The nickel-diaminoglyoxime chelate begins to precipitate at $\text{pH } 3,78 \pm 0,04$. The optimum of precipitation is between $\text{pH } 7$ and 8 . The solubility of the chelate in water is $4,82 \pm 0,2 \text{ mg/l}$ ($\text{pH} = 7 \pm 0,25$, 20°C).

3. In a strongly alkaline medium, when an excess of diaminoglyoxime is present, nickel forms a soluble complex, corresponding most probably to the formula:



where each arrow \uparrow represents one completely dissociated molecule of diaminoglyoxime attached perpendicularly to the plane of the chelate.

The molar extinction coefficient of the complex for the mercury triplet at 366 $m\mu$ is $5 \cdot 10^3$. The solutions follow the BEER law up to a concentration of $4 \cdot 10^{-4}$ mole/l. Cobalt interferes, for it gives a colored complex which absorbs at the same wavelength.

4. The chelate is insoluble in most organic solvents; it is soluble in dimethylformamide.

5. The precipitation of nickel should be made at a low temperature and in the presence of a slight excess of ammonia (final pH ~ 8). Cobalt interferes but can be masked by ammonium oxalate. Nickel can therefore be determined in the presence of a tenfold amount of cobalt.

Laboratoires de Chimie Minérale,
de Chimie Analytique et de Microchimie
de l'Université, Genève

171. Über 11,18-dioxygenierte 17 α -Hydroxy-progesterone¹⁾

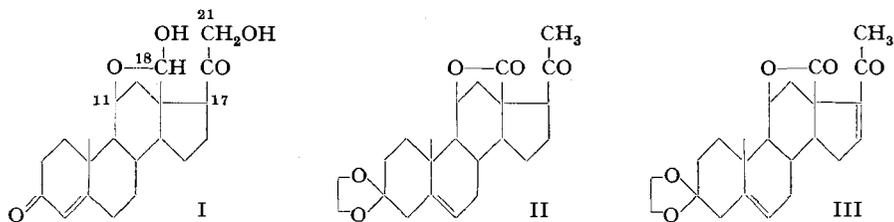
Über Steroide, 153. Mitteilung²⁾

von P. Wieland, K. Heusler und A. Wettstein

(16. VII. 58)

Das Aldosteron (I) unterscheidet sich bekanntlich von den hochwirksamen Glucocorticoiden unter anderem durch das Fehlen der 17 α -Hydroxyl-Gruppe. Es schien uns nun interessant, in Verbindungen vom Aldosteron-Typus diese Gruppe einzuführen, um ihren Einfluss auf die biologische Wirkung kennenzulernen.

Die im folgenden beschriebenen ersten Versuche führten wir in der 21-Desoxy-Reihe durch, wo uns in den Verbindungen II und III³⁾ aus unserer ersten Aldosteron-Totalsynthese⁴⁾ geeignet erscheinende Ausgangsmaterialien zur Verfügung standen.



¹⁾ XI. Mitt. über Synthesen in der Aldosteron-Reihe; Mitt. X dieser Reihe siehe ²⁾.

²⁾ 152. Mitt.: K. HEUSLER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **41**, 997 (1958).

³⁾ Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Verbindungen stellen alle Racemate dar. In den Formeln sind nur die der natürlichen Konfiguration entsprechenden Enantiomeren wiedergegeben.

⁴⁾ J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **11**, 365 (1955); J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **40**, 1438 (1957).