

Spektrophotometrische Charakterisierung der Metallkomplexe im Acetatpuffer vom pH 5: CuL: blau, $\lambda_{\max} = 6400 \text{ \AA}$, $\log \epsilon = 4,0$; ZnL: blau, $\lambda_{\max} = 6400 \text{ \AA}$, $\log \epsilon = 3,9$; CdL: rot-violett $\lambda_{\max} = 5100 \text{ \AA}$, $\log \epsilon = 3,9$; NiL: rot-braun, $\lambda_{\max} = 5100$, $\log \epsilon = 3,6$, $\lambda_{\max} = 6950 \text{ \AA}$, $\log \epsilon = 3,5$; Co^{III}L⁺: grün, $\lambda_{\max} = 6700 \text{ \AA}$, $\log \epsilon = 3,9$.

Die Autoxydationsgeschwindigkeit des Formazylfarbstoffs in Gegenwart von Zn²⁺ wurde durch die spektrophotometrische Verfolgung der blauen ZnL-Bande bestimmt. In einer $5 \cdot 10^{-5}$ -m. Lösung in Gegenwart von $[\text{Zn}^{2+}] = 1,25 \cdot 10^{-2}$ beträgt die Geschwindigkeit $d[\text{Formazyl}]/dt = -1,2 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{Std.}^{-1}$. Dies entspricht gegenüber der Autoxydation ohne Zn²⁺ einer 60-fachen Beschleunigung. Bei einem Zusatz von $[\text{NaCN}] = 5 \cdot 10^{-3}$ sinkt die Oxydationsgeschwindigkeit auf die Hälfte.

In Gegenwart von Cd²⁺ ist die Autoxydationsgeschwindigkeit gegenüber dem metallfreien System praktisch unverändert, und in den Komplexen CuL, NiL und Co^{III}L⁺ ist die Oxydationsgeschwindigkeit annähernd Null, d. h. der Ligand wird in diesen Fällen stabiler gegen O₂.

FrL. KARIN RAMPP danken wir für die Durchführung der zahlreichen spektrophotometrischen Messungen.

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir bestens für die gewährte Unterstützung.

SUMMARY

The autoxidation of a formazyl compound has been found to be specifically catalysed by Zn²⁺. Cu²⁺, Ni²⁺, Co²⁺ and Cd²⁺ have no such effect. The reaction presumably takes place in an intermediate mixed complex with O₂. It is partially inhibited by cyanide.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel

117. Recherches sur la formation et la transformation des esters XVI¹⁾ Préparation de l'acide cholinephosphorique

par Emile Cherbuliez et J. Rabinowitz

(6 I 59)

De nombreuses méthodes de synthèse de l'acide cholinephosphorique ont été décrites, notamment à cause de l'intérêt biochimique et pharmacologique que présente ce produit.

On a proposé deux types de procédés.

I. Estérification d'un halogénure de choline (en particulier le chlorure de choline) par les agents phosphorylants suivants: a) l'oxychlorure de phosphore: POCl₃^{2) 3) 4)}; b) le pentoxyde de phosphore P₂O₅ ou encore un mélange de pentoxyde de phosphore et d'acide phosphorique (P₂O₅ + H₃PO₄)^{5) 6) 7)}; c) le diphenylchlorophosphate: (C₆H₅O)₂POCl⁸⁾.

1) XIV: Helv. **42**, 595 (1959).

2) E. SCHMIDT, Ann. Chem. **337**, 37 (1904).

3) R. H. A. PLIMMER & W. J. N. BURCH, Biochem. J. **31**, 398 (1937).

4) R. R. RENSHAW & J. C. WARE, J. Amer. chem. Soc. **47**, 2989 (1925).

5) A. GRÜN & R. LIMPACHER, Ber. deutsch. chem. Ges. **59**, 1350 (1926); **60**, 147 (1927).

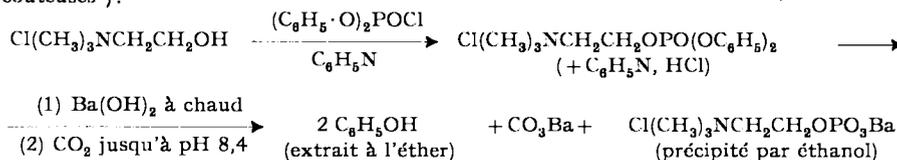
6) E. L. JACKSON, J. Amer. chem. Soc. **57**, 1903 (1935).

7) F. INUKAI & W. NAKUHARA, Proc. Imp. Acad. Tokyo **11**, 260 (1935); A. B. L. BEZNAK & E. CHAIN, Quart. J. exp. Physiol. **26**, 201 (1936-37).

8) E. BAER & C. S. McARTHUR, J. biol. Chemistry **154**, 451 (1944); E. BAER, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1253 (1947); Biochem. Prepar. Vol. **2**, 96 (1952).

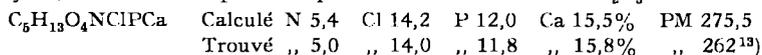
II. Phosphorylation de la glycolchlorhydrine par: d) l'oxychlorure de phosphore⁹⁾ ⁸⁾); e) le métaphosphate d'éthyle¹⁰⁾, et transformation subséquente de l'ester phosphorique obtenu, en acide cholinephosphorique par l'action de la triméthylamine¹¹⁾.

Ces méthodes donnent en général de mauvais rendements et conduisent à des produits impurs. La phosphorylation du chlorure de choline par le diphenylchlorophosphate (I, c) permet d'obtenir avec un rendement convenable (40–60%) un acide cholinephosphorique dans un état suffisamment pur pour des essais biochimiques (97% de pureté) mais au prix d'opérations longues et coûteuses⁸⁾:



Nous avons appliqué à la choline notre procédé¹²⁾ de phosphorylation des amino-alcools par les acides polyphosphoriques.

On introduit dans un ballon, qui plonge dans un bain d'huile, 0,2 mole de choline sous forme de base libre ou de préférence d'un sel (p. ex. le chlorure) et 0,1 à 0,13 mole d'acide pyrophosphorique (soit 0,5–0,65 mole d'acide pyrophosphorique par groupe –OH à phosphoryler, ou la quantité correspondante, par le nombre d'atomes de phosphore, d'acide polyphosphorique). On élève graduellement la température du bain de manière à porter le contenu du ballon à 150° environ; simultanément on fait dans le ballon un vide de 3 à 50 Torr (le vide de la trompe à eau est suffisant) et maintient à cette température et sous ce vide pendant 15 à 20 h. En procédant de la manière habituelle¹²⁾ (précipitation des acides phosphorique et polyphosphoriques comme sels de Ba ou de Ca, puis élimination éventuelle de l'ion alcalinoterreux) on peut obtenir l'acide cholinephosphorique libre ou sous forme de sels alcalino-terreux. Mais ces sels sont très hygroscopiques, et l'acide cholinephosphorique cristallise difficilement. Dès lors il y a avantage à isoler le produit de phosphorylation sous forme de chlorure de cholinephosphate d'un métal alcalinoterreux, p. ex. sous forme du sel de calcium Cl(CH₃)₃N–CH₂–CH₂–OPO₃Ca, en procédant comme suit: après refroidissement de la masse réactionnelle, on la reprend dans de l'eau. La solution aqueuse est neutralisée au moyen du carbonate de calcium d'abord (jusqu'à pH 5 environ) et ensuite à l'hydroxyde jusqu'à un pH nettement supérieur à celui du virage de la phénolphthaléine (on peut faire cette neutralisation aussi directement avec l'hydroxyde de calcium), ce qui a pour effet de précipiter sous forme de sels correspondants les acides phosphorique et polyphosphoriques présents, alors que le sel de l'ester reste en solution. Après filtration ou centrifugation du précipité, on le lave à l'eau et ramène le pH des liqueurs aqueuses réunies, au pH de virage de la phénolphthaléine, par de l'acide chlorhydrique. (Une partie de l'ion chlorure contenu dans le chlorure de choline est dégagée comme gaz chlorhydrique pendant la phosphorylation; si cette perte n'est pas compensée par l'apport de HCl de tout à l'heure, il suffit d'ajouter du chlorure calcium à la solution neutralisée). On concentre cette solution sous vide (volume final: 1 litre au moins par mole d'acide cholinephosphorique présent), filtre au besoin, et précipite le chlorure de triméthylammonium-éthylphosphate de calcium par addition de 1 à 2 volumes d'alcool. Filtré et séché à l'air, ce produit contient jusqu'à 20% d'eau. Séché à l'étuve à 80°, il en retient une molécule. Pour obtenir un sel anhydre, il faut sécher le produit à poids constant sous vide sur P₂O₅. Rendement 50 à 60%.



⁹⁾ R. R. RENSHAW & C. Y. HOPKINS, J. Amer. chem. Soc. **51**, 953 (1929).

¹⁰⁾ E. ABDERHALDEN, H. PAFFRATH & H. SICKEL, Arch. ges. Physiol. **207**, 241 (1925); K. LANGHELD, Ber. deutsch. chem. Ges. **44**, 2076 (1911); T. L. McMEKIN, J. Amer. chem. Soc. **59**, 2383 (1937).

¹¹⁾ Pour une étude bibliographique plus complète voir ⁸⁾.

¹²⁾ E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, Helv. **41**, 1168 (1958), procédé qui a fait l'objet d'une demande de brevet.

¹³⁾ Par titrage entre les pH de virage resp. de la phénolphthaléine et de l'orangé de méthyle.

SUMMARY

Phosphorylcholine is obtained with a good yield when 1 mole of choline or choline chloride is heated with 0,5 to 0,6 mole of pyrophosphoric acid (or the corresponding amount of polyphosphoric acid) for 20 hours at 150° under reduced pressure.

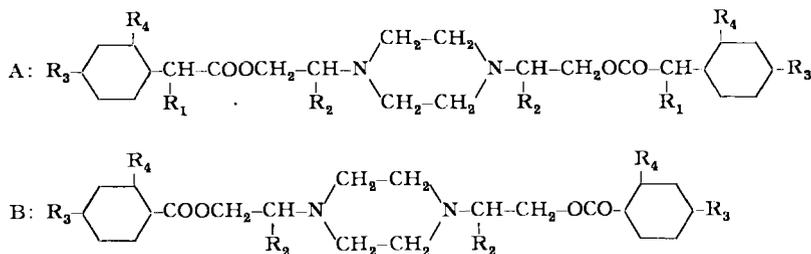
Laboratoires de Chimie organique et pharmaceutique de l'Université de Genève

118. Synthèse de quelques N,N'-di-acyloxyalcoyl-pipérazines présentant des propriétés antispasmodiques

par Ph. Gold-Aubert et A. Locher

(25 III 59)

Certains dérivés de la pipérazine ayant une action anesthésique et antispasmodique notable, nous avons effectué la synthèse des dérivés I–XIV du type A et XV à XVII du type B (voir tableau):



Les esters du type A ont été préparés selon les procédés suivants:

