

284. Note sur quelques combinaisons d'addition du nicéthamide

par J. Rabinowitz

(14 VIII 59)

Le N-diéthylamide de l'acide nicotinique (nicéthamide, nom déposé: Coramine) est un liquide huileux qui possède des propriétés physiologiques intéressantes d'excitant de la circulation et de la respiration. Son emploi dans des spécialités pharmaceutiques est souvent préconisé; mais pour cela, il est avantageux de l'utiliser sous forme d'un dérivé solide. On connaît l'association «Coramine-Glucose» et la «Calcio-Coramine» (sel double du nicéthamide et du sulfocyanate de calcium: $(\text{CNS})_2\text{Ca}$, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, 2\text{H}_2\text{O}$).

Il nous a paru dès lors intéressant d'examiner si l'on pouvait obtenir des dérivés solides résultant de l'association du nicéthamide avec d'autres produits biologiquement actifs. Pour cela, nous nous sommes adressé d'une part à l'acide ascorbique, et d'autre part, à certains dérivés phosphorylés tels que l'acide inositolhexaphosphorique¹ l'acide colaminephosphorique, l'acide phospho-énolpyruvique, etc.

Ascorbate de nicéthamide. La littérature décrit avec suffisamment de détails une combinaison de nicotamide et d'acide ascorbique en proportions équimoléculaires¹⁾²⁾³⁾.

Plusieurs auteurs, et particulièrement WENNER²⁾ et BUU-HOI³⁾, affirment qu'il ne s'agit pas là d'un simple sel, mais que l'acide ascorbique forme, en outre, un complexe avec le nicotamide (cette réaction se fait également avec l'acide nicotique), ceci pour les raisons suivantes: 1) le produit de la réaction est coloré (jaune) alors que les constituants sont incolores; 2) le spectre d'absorption UV. de l'ascorbate de nicotamide est différent de celui qui résulterait de la superposition des spectres d'absorption des deux constituants.

Quant à la réaction analogue entre nicéthamide et acide ascorbique, on trouve très peu d'indications dans la littérature. BUU-HOI, RATSIMAMANGA, XUONG & NIGEON-DURENIL³⁾ ont observé qu'en solution alcoolique le nicéthamide donne également naissance à une coloration jaune avec la vitamine C. RUNTI⁴⁾ obtient une huile jaune en chauffant des quantités équimoléculaires d'acide ascorbique et de nicéthamide 15 min en solution alcoolique (méthanol ou éthanol) et en évaporant le solvant sous vide.

Nous avons préparé le composé d'addition acide ascorbique-nicéthamide selon RUNTI, ainsi que par les deux procédés suivants:

1) On ajoute petit à petit 0,05 mole d'acide ascorbique pulvérisé à 0,05 mole de nicéthamide chauffée au bain-marie, et continue la chauffe pendant 10 min environ.

2) On chauffe au bain-marie des quantités équimoléculaires des deux composants en solution aqueuse pendant 10 à 20 min. La solution (jaune) est évaporée dans le vide.

¹⁾ C. W. BAILEY, J. R. BRIGHT & J. J. JASPER, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1184 (1955); S. H. FOX & L. OFFERMAN, U.S. Patent 2 433 688 du 30. 12. 1947.

²⁾ X. WENNER, J. org. Chemistry **14**, 22 (1949).

³⁾ NG. PH. BUU-HOI, A. R. RATSIMAMANGA, NG. XUONG & M. NIGEON-DURENIL, Bull. Soc. Chim. biol. **35**, 326 (1953).

⁴⁾ C. RUNTI, Il Farmaco, Ed. sci. **10**, 424 (1955).

⁵⁾ On hydrolyse une prise du produit par chauffage en milieu NaOH (0,5-n.), ce qui libère la diéthylamine qui est recueillie par distillation dans une quantité connue d'acide chlorhydrique et dosée par titrage de l'excès d'acide (méthylorange).

Quel que soit le procédé utilisé, le produit obtenu est solide lorsqu'il est refroidi à 0° environ mais redevient pâteux à température ordinaire.

$C_6H_8O_6, C_{10}H_{14}ON_2$	Calculé N-amide 3,95	ac. ascorb. 49,7%
(354)	Trouvé „ 3,86 ⁶⁾	„ 49% ⁶⁾

Inositohexaphosphate de nicéthamide, Ca et Mg. Avec ses 12 fonctions acides, l'acide inosito-hexaphosphorique peut former une vaste gamme de sels. Dans l'inosito-hexaphosphate de Ca et Mg commercial, 6 à 9 fonctions acides sont neutralisées.

On peut effectivement incorporer à ce produit – selon son degré de neutralisation et sa teneur en Ca – jusqu'à 6 molécules de nicéthamide par reste inosito-hexaphosphorique. Par simple trituration du sel calcico-magnésien, suivie éventuellement d'une dessiccation (eau de cristallisation ou humidité du sel primitif qui peut se trouver libérée), ou par évaporation sous vide d'une solution aqueuse des deux composants, on obtient des produits pulvérulents si on ne dépasse pas la quantité de nicéthamide correspondant aux fonctions acides libres du sel mis en œuvre et que ce sel contienne au minimum 5 équivalents de Ca par équivalent de Mg.

Exemple: 5 mmoles (7,93 g) d'un inosito-hexaphosphate de Ca et Mg commercial correspondant à la formule: $[(C_6H_8(OPO_3)_{6,12}H_{12}Ca_5Mg, 3 H_2O$ sont triturées avec 45 mmoles (8,01 g) de nicéthamide; le tout est séché à poids constant dans le vide sur silicagel (à température ordinaire).

$[C_6H_8(OPO_3)_{6,12}H_{12}[NC_5H_4-CON(C_2H_5)_2]_9 Ca_5Mg, 3 H_2O$	Calculé P 11,6	Ca 6,27	Mg 0,75	N-amide 3,97%
	Trouvé „ 11,37)	„ 6,40 ⁸⁾	„ 0,70 ⁸⁾	„ 3,90%

Monoalcoylphosphates de Ca et de nicéthamide. $(R-OPO_3)_2H_2Ca(C_{10}H_{14}ON_2)_2$ et $R-OPO_3Ca-(C_{10}H_{14}ON_2)_n$. Les quantités de nicéthamide fixées sont ici nettement en relation avec la teneur en Ca du sel utilisé. Un atome de Ca correspond à la fixation d'un maximum de 2 molécules d'amide ($n = 2$ au maximum). Mais cette faculté de fixation complexe du nicéthamide n'est pas due uniquement au cation Ca^{++} , l'anion joue un rôle important: par simple trituration avec du nicéthamide, le chlorure de calcium en fixe, mais ni l'ascorbate, ni le lactate, ni le phosphate primaire ni le phosphate secondaire de calcium n'en sont capables dans les mêmes conditions.

On ajoute à 0,02 mole de Cl_2Ca anhydre, 0,02 mole de nicéthamide. Le nicéthamide liquide disparaît rapidement par simple trituration de ce mélange. Au bout de quelques heures, on obtient un produit parfaitement sec et pulvérulent.

$Cl_2Ca, C_{10}H_{14}ON_2$	Calculé Cl 24,6	Ca 13,8	N-amide 4,8%
	Trouvé „ 24,4	„ 13,5	„ 4,6%

1) Combinaisons d'addition du nicéthamide avec les sels monocalciques d'esters phosphoriques d'aminoalcools. – 0,01 mole d'ester phosphorique plus 0,005 mole de $Ca(OH)_2$ (ou bien 0,01 g-équivalent de monoalcoylphosphate monocalcique) et 0,01 mole de nicéthamide sont introduits dans 20 ml d'eau environ. Au bout de quelques minutes tout est dissous. On évapore l'eau sous vide et sèche le résidu. On peut aussi triturer le mélange du sel monocalcique de l'ester phosphorique avec la quantité équimoléculaire de nicéthamide. Au besoin, on sèche le produit.

2) Combinaisons d'addition du nicéthamide avec les sels di- ou tricalciques des esters monoalcoylphosphoriques. – On procède comme plus haut mais en augmentant les quantités de $Ca(OH)_2$ (on obtient d'emblée le sel di- ou tricalcique) et de nicéthamide. Les produits obtenus ne sont pas toujours secs. On peut préparer plus facilement – une simple trituration suffit très souvent – des composés d'addition de 1 mole de nicéthamide par atome de phosphore.

3) Dans les mêmes conditions, un acide aminoalcoyl-phosphorique libre, l'acide colamine-phosphorique, n'a fixé au maximum qu'une demi-molécule de nicéthamide.

Les sels calciques des esters monoalcoylphosphoriques simples (où le reste alcoyl est un radical aliphatique) ne donnent pas, dans les conditions décrites, des combi-

⁶⁾ Dosé en milieu sulfurique par une solution titrée de I_2 avec l'amidon comme indicateur.

⁷⁾ Par désagrégation d'une prise dans SO_4H_2 conc. et précipitation de PO_4H_3 sous forme de phosphomolybdate de NH_4 que l'on dose par acidimétrie.

⁸⁾ Dosage de Ca et de Mg: Ca par complexon III en présence de murexide comme indicateur (Mg en faible proportion, ce qui est le cas ici, ne gêne pas), Ca + Mg par complexon III en présence de noir ériochrome T comme indicateur; Mg calculé par différence.

Produits d'addition du nicéthamide avec des sels calciques de quelques acides monoalcoylphosphoriques

Sel calcique d'acide alcoylphosphorique (nombre d'équ. de Ca par atome de P)	Formule du produit obtenu	P %		Ca %*		N-amide %	
		calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
colaminephosphorique (mono)	$[H_2N-(CH_2)_2-OPO_3]_2H_2Ca(C_{10}H_{14}ON_2)_2$	9,17	9,02	5,92	5,98	4,14	4,10
N-méthylcolaminephosphorique (mono)	$[CH_3NH-(CH_2)_2OPO_3]_2H_2Ca(C_{10}H_{14}ON_2)_2$	8,81	8,92	5,68	5,60	3,98	4,03
N-éthylcolaminephosphorique (mono)	$[C_2H_5NH-(CH_2)_2-OPO_3]_2H_2Ca(C_{10}H_{14}ON_2)_2$	8,47	8,40	5,46	5,40	3,83	3,79
amino-2-méthyl-2-propylphosphorique (mono)	$\left(\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_2-C-CH_2OPO_3 \\ \\ NH_2 \end{array} \right)_2H_2Ca(C_{10}H_{14}ON_2)_2$	8,47	8,52	5,46	5,39	3,83	3,89
cholaminephosphorique (mono)	$[(CH_3)_3N^+-OPO_3]_2Ca(C_{10}H_{14}ON_2)_2$	7,25	7,10	4,68	4,60	3,27	3,10
colaminephosphorique (di)	$H_2N-(CH_2)_2-OPO_3Ca(C_{10}H_{14}ON_2), H_2O$	8,26	8,40	10,7	10,9	3,74	3,70
phospho-énolpyruvate de méthyle (di)	$\begin{array}{c} COOCH_3 \\ \\ CH_2=C-OPO_3Ca(C_{10}H_{14}ON_2) \end{array}$	7,79	7,70	10,5	10,0	3,52	3,40
phosphoénolpyruvique (tri)	$\left(\begin{array}{c} OPO_3Ca \\ \\ CH_2=C-COO \end{array} \right)_2Ca(C_{10}H_{14}ON_2)_2$	7,69	7,50	14,9	15,2	3,47	3,30
phospholactique (tri)	$\left(\begin{array}{c} OPO_3Ca \\ \\ CH_2-CH-COO \end{array} \right)_2Ca(C_{10}H_{14}ON_2)_2$	7,65	7,50	14,8	14,2	3,46	3,20

*) Dosé par le complexon III en présence de phthaléine-complexon comme indicateur

naisons d'addition avec le nicéthamide. Seuls les esters phosphoriques contenant des groupements $-NH_2$ (ou dérivés) et $-COOH$ (ou dérivés) fixés sur le radical alcoyl, sont capables de se combiner avec le nicéthamide. (Nous n'avons pas étudié les cas où ces restes alcoyles porteraient d'autres groupements fonctionnels que $-NH_2$ et dérivés et $-COOH$ et dérivés.)

Dans tous les cas relatés, la fixation du nicéthamide semble être due à la formation de complexes et non à une simple salification. En effet, l'acide colaminephosphorique libre n'est capable de fixer qu'une demi-molécule de nicéthamide au maximum. De plus, la présence d'un groupement complexant supplémentaire ($-NH_2$, $-COOH$, etc.) dans la molécule d'alcoylphosphate de Ca semble être nécessaire. De toute façon, le nicéthamide est très faiblement lié dans ces complexes; si on les agite dans de l'éther ou de l'alcool, le nicéthamide passe presque entièrement en solution et le sel calcique est précipité presque pur. Les sels di- ou tricalciques sont peu solubles dans l'eau (là aussi le nicéthamide quitte le complexe pour se dissoudre presque entièrement dans l'eau), alors que les sels monocalciques le sont beaucoup plus si bien que le produit d'addition se dissout intégralement.

Nous groupons dans un tableau les esters phosphoriques utilisés sous 1) et 2) et dont la préparation a été déjà décrite dans des mémoires précédents⁹⁾, les produits obtenus et les résultats d'analyse.

L'auteur remercie sincèrement Monsieur le Prof. CHERBULIEZ de toute l'aide qu'il lui a apportée au cours de ce travail.

SUMMARY

Some products resulting from the association of nikethamide with ascorbic acid or different phosphoric monoesters of biochemical interest are described.

Laboratoires de Chimie Organique et Pharmaceutique
de l'Université de Genève

⁹⁾ E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, *Helv.* **39**, 1455, 1461 (1956); **41**, 1168 (1958).
