

entre l'anhydride maléique et le cyclopentadiène IVa a été préparé selon la méthode de DIELS & ALDER⁸⁾, et l'isomère IVb a été obtenu de IVa par la méthode de CRAIG⁹⁾.

b) Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été mesurés à une fréquence de 56,4 mégacycles/s avec un appareil VARIAN, dans les solvants indiqués dans la Fig. 3. La position des bandes a été déterminée par rapport au tétraméthylsilane comme standard interne.

Nous tenons à remercier le Dr. J. LANCASTER (Research Service Division, American Cyanamid Research Laboratories, Stamford, Connecticut) qui nous a aidé dans l'obtention de ces spectres.

SUMMARY

The value of the spin-spin coupling constant between vicinal protons is known to vary as $\cos^2 \varphi$, where φ is the dihedral angle between the carbon-hydrogen bonds. A method, based on this relationship, for distinguishing between the *exo-endo* isomers of bicycloheptane derivatives is proposed and tested on five such compounds of known structure. In this way, the configuration of I is determined as *exo-trans-exo*, in contrast to the *endo-trans-endo* configuration proposed by COOKSON.

Cyanamid European Research Institute, Cologne, Genève

219. Note sur quelques combinaisons d'addition du nicéthamide II¹⁾

par Emile Cherbuliez et J. Rabinowitz

(7 VII 62)

Dans une première note¹⁾, l'un de nous a décrit quelques composés d'addition du nicéthamide (N,N-diéthylamide de l'acide nicotinique), d'une part avec certains esters phosphoriques possédant un groupement complexant ou salifiable tel que $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, etc., et d'autre part avec l'acide ascorbique.

Ce sont les sels monocalciques des esters aminoalcoyl-phosphoriques qui nous ont donné les meilleurs résultats, mais ils n'additionnent au maximum qu'une molécule de nicéthamide par molécule d'ester (c'est-à-dire par atome de phosphore), et les produits d'addition, bien que pulvérulents, sont assez hygroscopiques. De plus, les sels monocalciques des monoesters aminoalcoyl-phosphoriques sont assez difficiles à préparer. Quant aux sels dicalciques, ils sont plus faciles à préparer, mais sont très peu solubles dans l'eau et y présentent un pH supérieur à 11.

Or parmi toute une série d'autres sels calciques examinés, le chlorure additionne également facilement du nicéthamide¹⁾ (mais non le phosphate, l'ascorbate ou le lactate de Ca); l'ion chlorure semble donc jouer un rôle dans cette fixation complexe du nicéthamide (à côté du Ca). Cette considération nous a fait penser que l'introduction de l'ion chlorure dans la molécule de l'ester aminoalcoyl-phosphorique calcique, augmenterait la faculté de fixation de nicéthamide du monoester phosphorique, tout en aboutissant à la formation d'un complexe beaucoup plus soluble dans l'eau et y présentant un pH voisin de la neutralité.

¹⁾ J. RABINOWITZ, Helv. 42, 2646 (1959).

Voilà pourquoi nous avons préparé les *sels chlorocalciques des monoesters phosphoriques de quelques amino-alcools* (et particulièrement de la diméthylcolamine²⁾

et de la choline³⁾), de formule générale $\text{Cl}^- \text{R} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OPO}_3\text{Ca, nH}_2\text{O}$ (où $\text{R}=\text{H}$,

CH_3 ou C_2H_5 , et $n = 2$ à 4). On obtient ces sels soit selon le procédé *a)*, à partir du mélange réactionnel entre amino-alcool et acide polyphosphorique, soit selon le procédé *b)*, à partir de l'acide aminoalcoyl-phosphorique libre (lorsque ce dernier est facilement isolable, ce qui est le cas pour les esters à fonction amino primaire et secondaire).

*a)*²⁾ 0,10 à 0,11 mole d'acide pyrophosphorique (ou la quantité correspondante par le nombre d'atomes de P d'acide polyphosphorique) et 0,20 mole de dialcoylamino-alcool ou de chlorure de trialcoylammoniumalcool sont agités (échauffement; quelques fois il est nécessaire de refroidir) soigneusement jusqu'à neutralisation complète des fonctions amino (ceci n'est pas nécessaire lorsqu'on utilise un chlorure de trialcoylammonium-alcool). On porte graduellement la température de ce mélange à 150–170° (dans le cas de la choline, il ne faut pas dépasser 160°) pendant 1 à 2 jours, sous vide (celui de la trompe à eau est généralement suffisant). Après refroidissement, on dissout la masse réactionnelle dans H_2O et décolore cette solution au noir animal. Après filtration, on neutralise la solution par du carbonate de Ca d'abord et par un lait de chaux ensuite jusqu'à pH de 9 env. On filtre les phosphate et polyphosphates de Ca précipités, neutralise le filtrat à pH 8 env. par HCl dilué, ajoute une solution aqueuse contenant 1 équ. de CaCl_2 par mole d' amino-alcool de départ, concentre cette solution sous vide et précipite le chlorhydrate de dialcoylamino- (ou chlorure de trialcoylammonium)-alcoyl-phosphate de Ca (dicalcique) par 2 à 3 vol. d'alcool. Généralement ce produit est déjà pur; si non, on le redissout dans le minimum d'eau et reprécipite par 2 à 3 vol. d'alcool. Les esters obtenus (dont 2 sont déjà décrits dans de précédents mémoires) figurent dans le tableau I.

*b)*²⁾ Après chauffage de l' amino-alcool (à fonction amino primaire ou secondaire) avec l'acide polyphosphorique selon *a)*, on détermine sur une prise la quantité de P minéral et la quantité de P organique présentes dans ce mélange (un titrage acidimétrique entre méthylorange et phénolphaléine nous donne la quantité totale de P, alors que le mélange molybdique précipite ici uniquement le P minéral). Si la quantité de P minéral est inférieure à 10% du P total, on peut isoler directement l'acide aminoalcoyl-phosphorique libre: on dissout la masse réactionnelle dans le minimum d'eau, décolore cette solution par du noir animal, filtre et précipite l'acide aminoalcoyl-phosphorique par addition de 2 à 4 vol. d'alcool. Le produit est généralement déjà exempt de P minéral; sinon, on le redissout dans H_2O et le reprécipite par addition d'alcool. L'acide colaminephosphorique est ainsi obtenu avec un rendement de 85 à 90% en produit pur. Si la quantité de P minéral dépasse largement 10% du P total, on isole le monoester aminoalcoyl-phosphorique libre de la façon habituelle²⁾, c'est-à-dire après élimination du P minéral sous forme de phosphate et polyphosphates alcalino-terreux (insolubles dans H_2O), puis élimination de l'ion alcalino-terreux présent en solution (et qui salifie le monoester), sous forme de sulfate alcalino-terreux, etc.

Pour obtenir le chlorhydrate dicalcique du monoester, on dissout ce dernier dans le minimum d'eau, ajoute par mole de monoester 1 équ. de Ca(OH)_2 et 1 équ. de chlorure de Ca (ou bien 1 mole de chaux et 1 mole de HCl), filtre si nécessaire et isole le chlorhydrate dicalcique, soit par addition de 2 à 3 vol. d'alcool, soit par évaporation sous vide de cette solution (si le résidu de l'évaporation n'est pas pulvérulent d'emblée, on le traite par de l'alcool et filtre le précipité de chlorhydrate d' aminoalcoyl-phosphate de Ca pur).

Les chlorhydrates d' aminoalcoyl-phosphates de Ca obtenus de cette façon figurent également dans le tableau I.

²⁾ Voir p. ex.: E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, *Helv.* 41, 1168 (1958); E. CHERBULIEZ, BR BAEHLER, A. YAZGI & J. RABINOWITZ, *Helv.* 43, 1158 (1960).

³⁾ E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, *Helv.* 42, 1154 (1959).

Tableau I. Chlorhydrates (chlorures) d'aminocalcoyl-phosphates de Ca

Amino-alcool de départ	Monoester obtenu	Rdt %	Analyses								
			Cl _{calc.} %	Cl _{tr.} %	N _{calc.} %	N _{tr.} %	P _{calc.} %	P _{tr.} %	Ca _{calc.} %	Ca _{tr.} %	P. M. calc.
Cl-(CH ₃) ₃ N-CH ₂ CH ₂ OH ⁺	Cl-(CH ₃) ₃ N-CH ₂ CH ₂ OPO ₃ Ca, 4H ₂ O	60	10,8	10,7	4,3	4,2	9,4	12,2	12,0	329,5	332
(CH ₃) ₂ N-CH ₂ CH ₂ OH ⁺	(CH ₃) ₂ N-CH ₂ CH ₂ OPO ₃ Ca, 2H ₂ O HCl	60	12,7	12,2	5,0	4,9	11,1	14,3	14,4	279,5	277
(C ₂ H ₅) ₂ N-CH ₂ CH ₂ OH	(C ₂ H ₅) ₂ N-CH ₂ CH ₂ OPO ₃ Ca, 2H ₂ O HCl	60	11,5	11,2	4,6	4,4	10,1	13,0	12,6	307,5	310
C ₂ H ₅ NH-CH ₂ CH ₂ OH	C ₂ H ₅ NH-CH ₂ CH ₂ OPO ₃ Ca, 2H ₂ O HCl	50	12,7	12,3	5,0	4,8	11,1	14,3	14,0	279,5	282
CH ₃ NH-CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃ NH-CH ₂ CH ₂ OPO ₃ Ca, 2H ₂ O HCl	85**)	13,4	13,0	5,3	5,0	11,7	15,1	14,7	265,5	268
H ₂ N-CH ₂ CH ₂ OH	H ₂ N-CH ₂ CH ₂ OPO ₃ Ca, 2H ₂ O HCl	95**)	14,0	13,4	5,6	5,2	12,3	15,9	15,5	251,5	255

*) Déterminé par dosage acidimétrique entre méthylorange et phénolphtaléine

**) Calculé à partir de l'acide aminocalcoyl-phosphorique libre

Tableau II. Combinaisons d'addition de 1 mole de nicéthamide avec 1 mole de chlorhydrate ou chlorure d'aminocalcoyl-phosphate de Ca

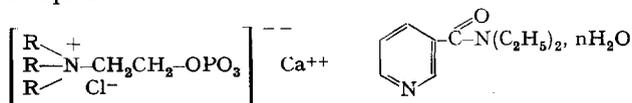
Monoester phosphorique de départ	Produit obtenu	P. M.	Analyses							
			Cl calc. %	Cl tr. %	P calc. %	P tr. %	Ca calc. %	Ca tr. %	N-amide calc. %	N-amide tr. %
$\text{Cl}^-(\text{CH}_2)_2\text{N}^+-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ca}, 4\text{H}_2\text{O}$	$[\text{Cl}^-(\text{CH}_2)_2\text{N}^+-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ca}, \text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2], 4\text{H}_2\text{O}$	507,5	7,0	6,9	6,1	6,1	7,9	7,8	2,8	2,7
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ca}, 2\text{H}_2\text{O}$ HCl	$[(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ca}, \text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2], 2\text{H}_2\text{O}$ HCl	457,5	7,8	7,4	6,8	6,9	8,8	8,6	3,1	3,2
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ca}, 2\text{H}_2\text{O}$ HCl	$[(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ca}, \text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2], 2\text{H}_2\text{O}$ HCl	485,5	7,3	7,1	6,4	6,3	8,2	8,1	2,9	2,8
$\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ca}, 2\text{H}_2\text{O}$ HCl	$[\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ca}, \text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2], 2\text{H}_2\text{O}$ HCl	457,5	7,8	7,3	6,8	6,6	8,8	8,5	3,1	3,0
$\text{CH}_3\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ca}, 2\text{H}_2\text{O}$ HCl	$[\text{CH}_3\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ca}, \text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2], 2\text{H}_2\text{O}$ HCl	443,5	8,0	7,8	7,0	7,1	9,0	8,8	3,2	3,2
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ca}, 2\text{H}_2\text{O}$ HCl	$[\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ca}, \text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2], 2\text{H}_2\text{O}$ HCl	429,5	8,3	8,0	7,2	7,3	9,3	9,4	3,3	3,3

Ce dernier procédé n'offre d'intérêt que si l'on peut obtenir directement l'acide aminoalcoyl-phosphorique libre à partir du mélange réactionnel de l'aminoolcool avec l'acide polyphosphorique (comme c'est le cas pour l'acide colaminephosphorique) ou bien, si l'on dispose déjà d'acide aminoalcoylphosphorique libre; autrement, c'est le procédé a) qui est le plus avantageux.

Composés d'addition entre acide ascorbique et chlorhydrates (chlorures) d'aminoolcoyl-phosphates dicalciques. Par simple trituration, ces sels fixent facilement 1 mole de nicéthamide (au maximum 2) en donnant des produits parfaitement pulvérulents et stables que l'on peut mettre sous différentes formes galéniques.

Si le chlorhydrate d'aminoolcoyl-phosphate de Ca utilisé n'est pas cristallin et n'est pas très finement divisé, il est quelquefois nécessaire de dissoudre le mélange dans l'eau et de l'évaporer à sec sous vide; puis on sèche le produit. Une variante consiste à mettre le chlorhydrate dicalcique en suspension dans de l'alcool, puis on ajoute la quantité voulue de nicéthamide et évapore le tout à sec sous vide; après séchage, on obtient des produits pulvérulents et qui se conservent très bien.

Nous avons préparé ainsi toute une série (voir tableau II) de combinaisons équimoléculaires entre nicéthamide et chlorhydrates (ou chlorures) d'aminoolcoyl-phosphates dicalciques:



Elles sont obtenues avec des rendements presque quantitatifs; elles sont très solubles dans l'eau et y présentent un pH de 7,5 à 8 env.

Composés d'addition acide ascorbique (ascorbate de calcium)-nicéthamide-chlorure de calcium. Nous avons déjà vu qu'entre acide ascorbique et nicéthamide il se forme un complexe; mais ce dernier est soit huileux, soit pâteux. Même l'ascorbate de Ca ne donne pas de produit pulvérulent avec le nicéthamide. Nous avons pensé qu'en introduisant ici aussi l'ion chlorure, on pourrait obtenir des produits pulvérulents.

En effet, si l'on évapore sous vide une solution aqueuse (ou aquo-méthanolique) contenant 1 mole d'ac. ascorbique, 1 éq. de chaux, 1 mole de nicéthamide et 1 éq. de HCl (ou ce qui revient au même, 1 mole d'ac. ascorbique, 1 mole de nicéthamide et 1 éq. de CaCl_2), on obtient un produit jaune (complexe) parfaitement pulvérulent, mais très hygroscopique à l'air. Ce produit se conserve très bien en flacon fermé. Ce produit que l'on peut formuler $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_8\text{Ca}_{0,5}\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ON}_2$, HCl ou bien $(\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_8)_2$, $(\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ON}_2)_2$, CaCl_2 , présente en solution aqueuse un pH voisin de 4,5; il est jaune, ce qui est caractéristique des complexes entre acide ascorbique et les dérivés de l'acide nicotinique; l'acide ascorbique y est parfaitement stable (même au bout de 6 mois la teneur en acide ascorbique n'a pas varié).

$(\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_8)_2$, $(\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ON}_2)_2$, CaCl_2	Calc.	Cl 8,7	Ca 4,9	N-amide 3,4	ac. ascorb. 42,9%
(819)	Tr.	„ 8,5	„ 4,8	„ ⁴⁾ 3,3	„ „ 42,6%

Si on effectue cette réaction en présence d'un équivalent de chaux en plus, on obtient comme précédemment un produit jaune pulvérulent, qui se conserve très bien en flacon fermé. Ce produit que l'on peut formuler comme suit: $(\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_8)_2\text{Ca}$, $(\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ON}_2)_2$, CaCl_2 , présente en solution aqueuse un pH voisin de la neutralité (entre 6 et 7); il est encore hygroscopique, mais moins que le précédent.

$(\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_8)_2\text{Ca}$, $(\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ON}_2)_2$, CaCl_2	Calc.	Cl 8,3	Ca 9,3	N-amide 3,3	ac. ascorb. 41,0%
(857)	Tr.	„ 8,0	„ 8,9	„ ⁴⁾ 3,3	„ „ 40,6%

Après 8 mois, la teneur en acide ascorbique est demeurée constante. Ce mode de complexation semble donc stabiliser l'acide ascorbique.

Les auteurs remercient la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME à Bâle de l'aide qu'elle a bien voulu leur accorder pour ce travail.

⁴⁾ BR. BAEHLER & J. RABINOWITZ, Pharm. Acta Helv. 35, 22 (1960).

SUMMARY

Calcium cholinephosphate chloride and calcium aminoalkyl phosphate chlorhydrates give solid addition compounds with N,N-diethylnicotylamide. In the same manner, calcium ascorbate and N,N-diethylnicotylamide hydrochloride yield a yellow solid complex in which ascorbic acid is stable.

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

220. PAUL E. WENGER
1888-1962

PAUL E. WENGER est né à Genève le 27 avril 1888. Il fit ses études supérieures à l'Université de Genève et y présenta en 1911 une thèse de doctorat intitulée: «Etude des solubilités des phosphates et arséniate ammoniac-magnésien et du phosphate ammoniac-manganeux». Il est mort subitement le 10 mai 1962 à Genève.

La carrière scientifique et pédagogique de PAUL E. WENGER s'étend sur plus de 44 ans. Assistant au laboratoire de chimie analytique de l'Université de Genève en 1911, privat-docent en 1912, il est nommé chef de travaux et professeur extraordinaire d'étude des gîtes métallifères en 1918. Dès 1933, il occupe la chaire ordinaire de chimie analytique et prend la direction des laboratoires de chimie analytique et de microchimie. En 1952, il est nommé professeur de chimie minérale.

Au cours des années 1946-1954, il est doyen de la Faculté des Sciences, puis Vice-recteur en 1954 et Recteur de 1956 à 1958.

Une première période de son activité scientifique s'étend jusqu'en 1918 au cours de laquelle le Professeur WENGER et ses collaborateurs orientent leurs recherches dans le domaine de la chimie analytique quantitative, ils mettent au point, entre autres, une méthode originale de dosage des silicates.

Dès 1918, tout en poursuivant les recherches analytiques dans le domaine minéral, comme en fait foi la liste des mémoires, il entreprend, avec son collaborateur et ami CH. URFER, avec l'appui du Professeur DUPARC, une longue suite de recherches en chimie minérale sur les réactions catalytiques en système gazeux. Les métaux du groupe du platine sont étudiés comme catalyseurs d'oxydation et de réduction, notamment dans le domaine de la synthèse de l'acide sulfurique à partir de l'anhydride sulfureux, de l'acide nitrique à partir de l'ammoniac. Cette première série d'études amène les auteurs à la découverte de nouveaux catalyseurs, pouvant servir à la synthèse de l'ammoniac, à partir de l'azote et de l'hydrogène; ces catalyseurs se distinguent des catalyseurs en usage par une activité plus grande, d'où possibilité de diminuer la pression et la température de la réaction catalytique.

Ces nouveaux catalyseurs, à base d'azotures, ont conduit, enfin, à une étude théorique et pratique d'un certain nombre d'azotures métalliques. Ces travaux ont duré une dizaine d'années, ils ont donné lieu à de nombreux brevets et mémoires.