

Analyse du comportement thermique d'une série d'acides 3-aroyle 1,2,2-triméthyle cyclopentane carboxyliques

A. Terol^a, B. Pauvert^a, A. Bouassab^a, P. Chevallet^b et G. Cassanas^c

^a *Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, Université de Montpellier I, 15 avenue Charles Flahault, 34060 Montpellier Cedex (France)*

^b *Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Université de Montpellier I, 15 avenue Charles Flahault, 34060 Montpellier Cedex (France)*

^c *Département de Physique Industrielle, Université de Montpellier I, 15 avenue Charles Flahault, 34060 Montpellier Cedex (France)*

(Reçu le 24 février 1992)

Abstract

A series of 1,2,2-trimethyl cyclopentane carboxylic acids have been analysed for their infrared characteristics, and subjected to thermoanalysis.

The results show a large variety of thermal behaviour, with glassy, amorphous, crystalline and polymorphous compounds, and tautomeric mixtures being obtained.

Résumé

Après avoir effectué l'analyse vibrationnelle par spectrométrie IR de toute une série d'acides 1,2,2-triméthyle cyclopentane carboxyliques, nous avons entrepris leur étude thermoanalytique.

Elle a permis de montrer une grande diversité dans leur comportement thermique, avec obtention de produits vitreux, amorphes, cristallins, polymorphes et de formes tautomères.

INTRODUCTION

Dans un précédent mémoire [1], nous avons analysé les spectres infrarouges et décrit le comportement thermique de toute une série d'acides ortho-aroyle (a) et allo-aroyle (b) dérivés de l'acide camphorique (cf. Fig. 1).

Ces composés sont des acides γ carbonylés et les isomères de configuration cis (α) sont susceptibles de présenter un équilibre tautomère

Correspondant: A. Terol, Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, Université de Montpellier I, 15 avenue Charles Flahault, 34060 Montpellier Cedex, France.

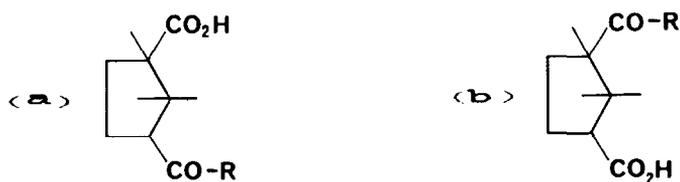


Fig. 1. Acides ortho-royl (a) et allo-royl (b) dérivés de l'acide camphorique étudiés dans la réf. 1.

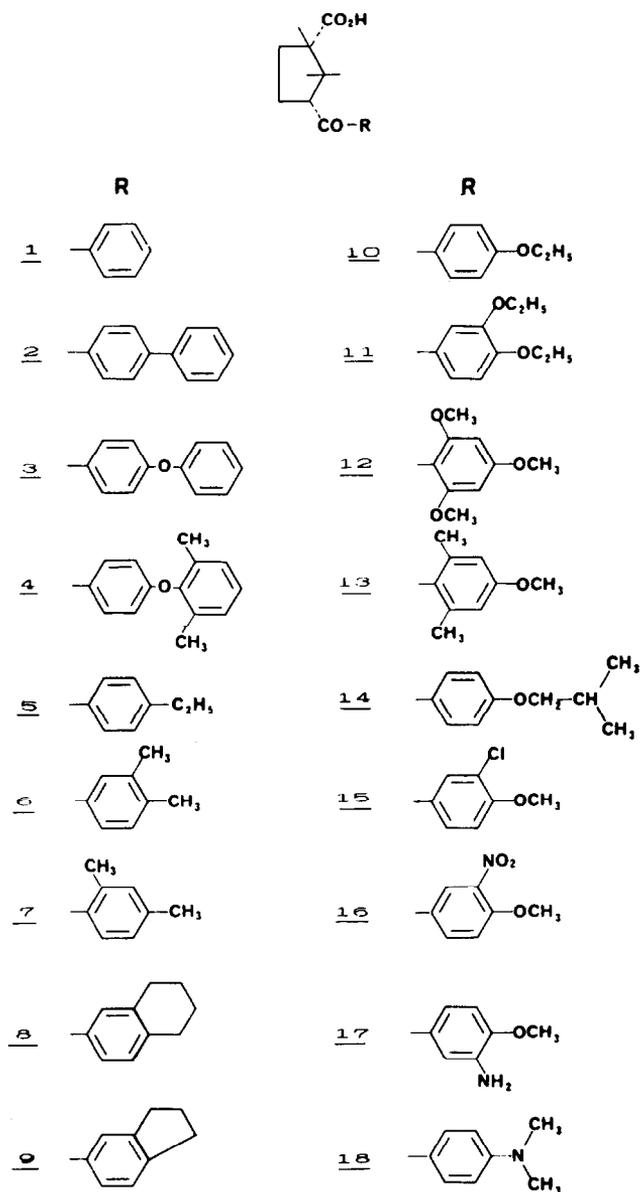
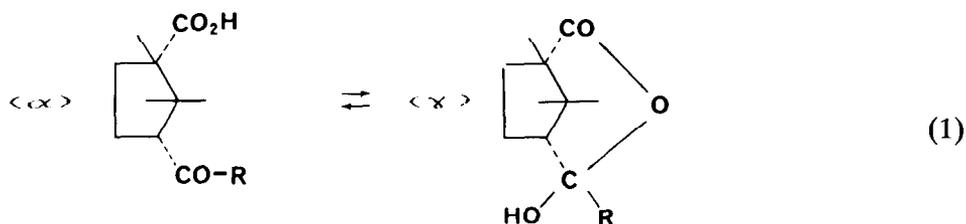


Fig. 2. Acides ortho-royl étudiés.

cycle-chaine conduisant à la formation d'hydroxy-lactone (γ) comme décrit ci-dessous avec les acides ortho-aroïl (éqn. (1)).



Outre les critères structuraux permettant à l'état solide de reconnaître les formes tautomères, ce travail mit en évidence la diversité du comportement thermique de ce type de composé. En effet, le refroidissement rapide des échantillons fondus a permis l'obtention de composés amorphes et vitreux, de formes tautomères ainsi que l'apparition du polymorphisme.

Nous complétons ce travail préliminaire par l'étude thermoanalytique et spectrale de toute une série homogène d'acides ortho-aroïl (acides 3-aroïl 1,2,2-triméthyl cyclopentane carboxyliques) de configuration *cis* (α) (cf. Fig. 2).

PARTIE EXPERIMENTALE

Appareillage

L'analyse calorimétrique différentielle a été réalisée sur l'appareillage Perkin-Elmer DSC-4 couplé avec l'ordinateur 3600 utilisant l'indium comme référence thermométrique et calorimétrique.

Toutes les manipulations calorimétriques ont été effectuées sous courant d'azote, sur des prises d'essais de 2 à 3 mg en capsules serties chauffées à $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$. Après fusion, tous les échantillons ont été refroidis rapidement, à $320^{\circ}\text{C min}^{-1}$, puis à nouveau soumis à un chauffage à raison de $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

La modification de la transparence due aux changements de phases lors des phénomènes de fusion ou de recristallisation des échantillons, a été enregistrée à l'aide de l'appareil Mettler à détermination automatique de fusion, composé du four FP1 et du programmeur FP1.

Les diagrammes de diffraction X ont été réalisés sur un goniomètre CGR avec monochromateur et le cuivre comme anticathode ($K\alpha = 1.5405 \text{ \AA}$), pour une vitesse de $15^{\circ}\theta \text{ h}^{-1}$ dont le réglage a été vérifié au moyen de l'enregistrement des diagrammes fournis par un échantillon de référence de gypse. La reproductibilité des mesures est de 2/100 de degré sur l'ensemble du diffractogramme.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer

modèle 983 G, dans l'intervalle 4000–200 cm^{-1} . L'étude comparative a été effectuée en suspension dans le nujol et par compression en pastille de bromure de potassium.

Réactifs

Excepté les acides **1**, **16** et **17**, tous les autres composés ont été obtenus par la réaction du type de Friedel et Craft, par action de l'anhydride camphorique sur différents composés aromatiques.

L'acide **16** a été obtenu par nitration de l'acide 3-anisoyl 1,2,2-triméthyl cyclopentane carboxylique; sa réduction conduit au composé **17** [2]. Quant à l'acide énantiomère **1**, il a été synthétisé de la même façon que son homologue racémique [3]. Tous les composés étudiés sont des isomères cis, optiquement actifs et de configuration absolue 1R-3S. Leur pouvoir rotatoire $[\alpha]_{20}^D$ mesuré dans le chloroforme est le suivant: **1**, -6.4 [4]; **2**, -66.1 [3]; **3**, -24.5 [3]; **4**, -21.8 ; **5**, -17.3 [3]; **6**, -20 [3]; **7**, -7.2 [3]; **8**, -21.7 [3]; **9**, -15.3 [3]; **10**, -21.3 [3]; **11**, -62.7 [3]; **12**, $+27.0$ [3]; **13**, $+10.6$ [3]; **14**, -21.1 [3]; **15**, -29.4 [5]; **16**, -43.2 ; **17**, $+8.4$ (le composé **17** étant insoluble dans le chloroforme, son pouvoir rotatoire a été mesurée en solution dans l'éthanol absolu); **18**, -86.17 [3].

RESULTATS

Spectroscopie infrarouge

Tous les composés étudiés présentent en spectroscopie infrarouge le spectre caractéristique de la forme linéaire (α) et leur étude comparative a permis, compte tenu des conclusions des travaux antérieurs [1], l'attribution des modes de vibrations $\delta_{AC}OH$, $\gamma_{AC}OH$, $\nu_{AC}C=O$ et $\nu_{AC}C-O$ du groupement carboxyle et $\nu_{CE}C=O$ de la fonction cétone (cf. Tableau 1).

Notons toutefois que les composés **1**, **12**, **13**, **16**, **18** ne présentent qu'une seule bande très intense dans la région des vibrations C=O, ce qui est certainement dû à une très faible différence de fréquence entre les vibrations $\nu_{AC}C=O$ et $\nu_{CE}C=O$; une étude à basse température n'a cependant pas permis d'obtenir leur séparation.

Par ailleurs, l'analyse du spectre infrarouge des composés **3** et **4** révèle une diminution d'intensité de la bande d'absorption $\gamma_{AC}OH$ qui apparaît à 969 cm^{-1} pour le composé de référence **1**. Cette anomalie se retrouve sur le spectre infrarouge des échantillons obtenus après traitement thermique de tous les composés étudiés, à l'exception de ceux des produits **1**, **5**, **14**.

TABLEAU 1

Fréquences infrarouges des groupements carboxyle et cétonique des acides ortho-aryol^a

Composé	$\nu_{AC}C=O$ (cm^{-1})	$\nu_{CE}C=O$ (cm^{-1})	$\delta_{AC}OH$ $\nu_{AC}C-O$ (cm^{-1})	$\nu_{AC}C-O$ $\delta_{AC}OH$ (cm^{-1})	$\gamma_{AC}OH$ (cm^{-1})
1		1686 F	1413 f	1286 M	969 f
2	1698 F	1665 F	1406 M	1294 M	969 f
3	1697 F	1669 F	1415 f	1280 ep	
4	1697 F	1670 F	1416 f	1290 ep	
5	1697 F	1664 F	1413 M	1287 M	939 f
6	1697 F	1665 F	1412 f	1282 M	940 ep
7	1697 F	1670 F	1406 f	1289 M	934 f
8	1692 F	1665 F	1415 M	1283 M	956 ep
9	1683 F	1663 F	1420 f	1225 F	955 M
10	1699 F	1660 F	1416 M	1291 M	950 M
11	1692 F	1666 F	1427 F	1285 ep	956 M
12		1695 F	1414 F	1294 M	951 M
13		1697 F	1412 M	1291 F	947 M
14	1698 F	1664 F	1418 M	1280 ep	962 f
15	1697 F	1669 F	1408 M	1280 ep	935 f
16		1690 F	1414 M	1285 F	961 f
17	1698 F	1665 F	1436 M	1266 F	912 f
18		1683 F	1412 f	1274 M	947 M

^a M, moyen; F, fort; f, faible; AC, acide; CE, cétone; ep, épaulement.

Diffraction des rayons X

Elle met en évidence le caractère amorphe des composés **3** et **4**, leur diagramme de poudre présentant un large fond continu. L'ensemble des raies des spectres de diffraction X de tous les composés est résumé dans le Tableau 2.

Analyse thermique

Les températures de fusion de tous les composés étudiés et les enthalpies correspondantes sont données dans le Tableau 3.

Excepté pour les composés **6**, **14**, **15** et **16**, la température de fusion n'est pas modifiée par le traitement thermique; ce dernier permet d'obtenir des solides cristallins, vitreux ou amorphes; il peut aussi faire apparaître du polymorphisme ou favoriser l'obtention de formes tautomères cycliques.

Solides cristallins

Ainsi, les composés **1** et **5** recristallisent après refroidissement (cf. Fig. 3a): la transparence qui est maximale pour les composés fondus chute

TABLEAU 2

Valeurs des angles de diffraction, des distances réticulaires et des rapports d'intensité des différents acides ortho-aroyle

Composé	θ (deg)	$d_{(\text{obs})}$ (Å)	I/I_0	Composé	θ (deg)	$d_{(\text{obs})}$ (Å)	I/I_0
1	6.80	6.505	100	11	7.140	6.1970	68
	8.60	5.150	56		7.680	5.7786	79
	10.54	4.210	40		7.800	5.6755	100
	12.60	3.530	34		11.580	3.8437	53
	14.70	3.035	35		15.800	2.8289	63
2	7.600	5.8239	68	12	6.610	6.6914	71
	7.975	5.5690	60		6.910	6.4022	100
	9.675	4.5855	85		7.870	5.6253	82
	10.160	4.3665	100		8.860	5.0009	69.5
	11.845	3.7540	60		9.900	4.4800	61
5	7.335	6.0372	35	13	6.730	6.5726	100
	7.764	5.7045	100		8.360	5.2977	9
	8.400	5.2727	82.5		10.430	4.2547	9
	12.100	3.6745	50		11.530	3.8535	6
	12.550	3.5448	40		12.660	3.5144	3.5
6	7.250	6.1034	100	14	6.630	6.7730	22
	7.840	5.6467	56		7.500	5.9011	33
	8.140	5.4399	30		8.200	5.4004	96
	12.090	3.6775	70		8.960	4.9456	100
	12.500	3.5587	36		9.800	4.5253	27
7	7.300	6.0619	25	15	6.860	6.4486	100
	7.600	5.8239	100		8.540	5.1869	70
	7.900	5.6041	65		11.100	4.0080	48
	12.100	3.6445	35		13.900	3.2063	80
	13.900	3.2063	19		14.370	3.1053	42
8	5.610	7.8793	47	16	4.160	10.6180	32
	7.900	5.6041	47		6.800	6.5053	100
	8.500	5.2111	100		8.630	5.1332	47
	9.330	4.7511	42		12.620	3.5254	37
	10.600	4.1872	45		13.300	3.3482	46
9	6.800	6.5053	100	17	6.950	6.3655	98
	7.180	6.1884	72		9.400	4.7180	100
	8.140	5.4399	79		9.650	4.5949	100
	12.260	3.6273	71		11.050	4.0187	53
	13.700	3.2522	87		13.960	3.1928	62
10	7.570	5.8468	81	18	6.740	6.5629	25
	7.790	5.6827	100		6.860	6.4486	26
	10.130	4.3793	32		7.060	6.2668	34
	12.360	3.5984	39		7.630	5.8011	100
	12.900	3.4501	25		13.600	3.2757	47.5

TABLEAU 3

Températures, enthalpies de fusion et solvants de recristallisation des différents composés (les points de fusion mesurés au banc Kofler n'ont pas été corrigés)

Composé	T_F (°C)		ΔH_F (J g ⁻¹)	Solvant de recristallisation
	Kofler	ACD		
1	115	114.4	78.15	Cyclohexane
2	170	171	82.3	Cyclohexane
5	115	114.4	78.15	Cyclohexane
6	186	187.4	112.04	Benzène
7	116	113.6	65.24	Heptane
8	152	148.1	72.97	Ether de pétrole
9	139	131.1	74.92	Ethanol-eau
10	122	121.4	72.44	Benzène
11	118	116.1	83.43	Cyclohexane
12	157	159	81.68	Méthanol-eau
13	144	143.5	88.9	Ethanol-eau
14	70	100.3	46	Ether de pétrole
15	170	167	89.6	Benzène-ether de pétrole
16	157	153.7	96.5	Benzène
17	230	225.35	135.3	Méthanol
18	174	171.8	82.5	Ether isopropylique

alors brutalement et la transmission de la lumière à travers l'échantillon solide devient nulle.

En outre, les thermogrammes obtenus lors de la deuxième montée en température sont parfaitement identiques à ceux des échantillons originaux.

Solides vitreux

Après le traitement thermique, la transparence reste maximale et identique tout au long de la deuxième montée en température pour les composés **7**, **10** et **11** (cf. Fig. 3b), ce qui dénote l'obtention d'un verre: le thermogramme obtenu lors de la deuxième montée en température est dépourvu d'endotherme et il est caractérisé par une ligne de base qui évolue constamment.

Les composés **3** et **4** ont exactement le même comportement thermique; ils présentent toutefois, lors de la première montée en température, un endotherme très aplati situé à 77°C pour **3** et à 52°C pour **4** correspondant à un phénomène peu énergétique, respectivement de l'ordre de 8 kJ mol⁻¹ et 5 kJ mol⁻¹.

Solides amorphes

Après refroidissement rapide, les produits **2**, **8**, **9**, **12**, **13**, **17** et **18** deviennent amorphes. La transmission est maximale au début de la

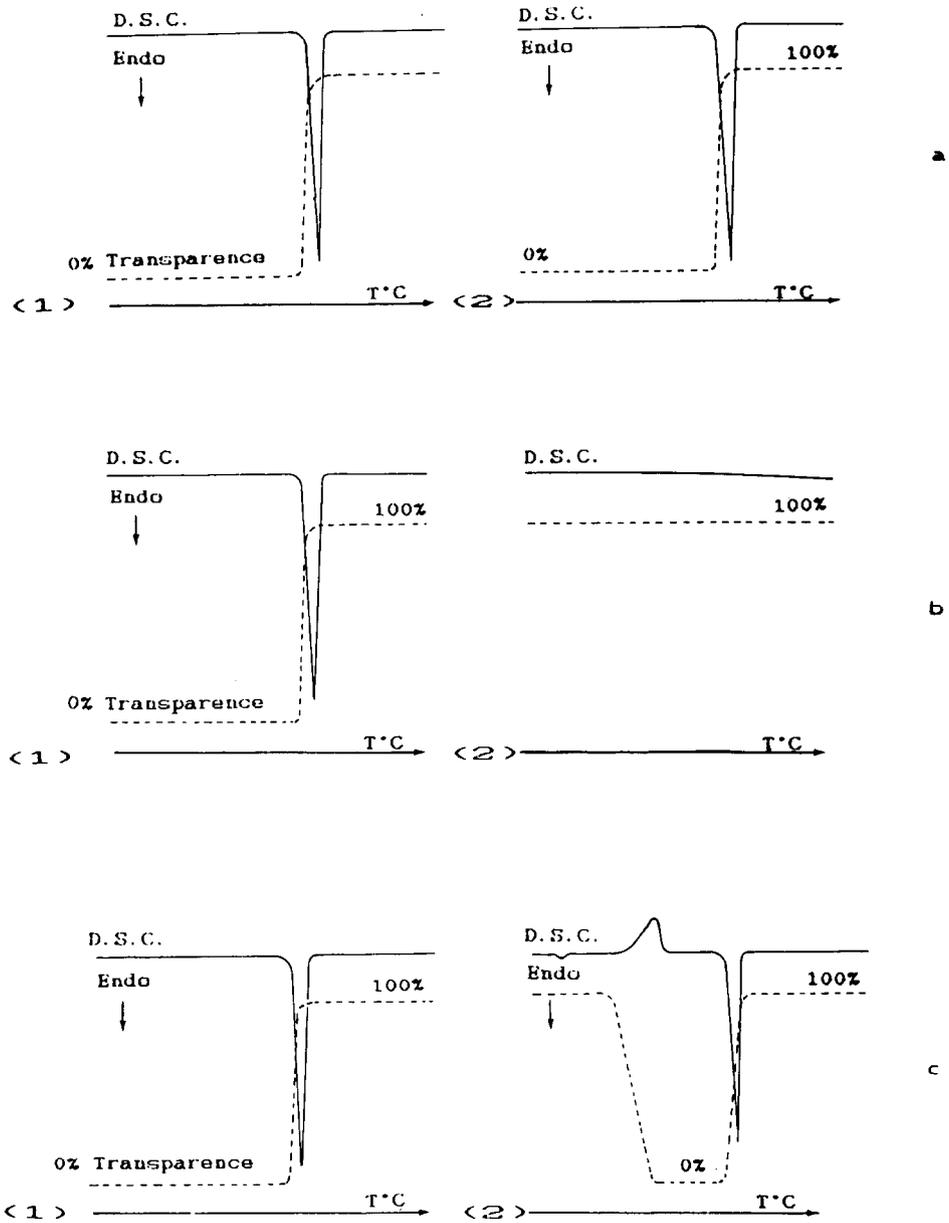


Fig. 3. Courbes ACD et de transparence obtenues (1) au cours de la première montée en température, (2) au cours de la seconde montée en température après refroidissement rapide de l'échantillon: (a) composés 1 et 5; (b) composés 3, 4, 7, 10 et 11; (c) composés 2, 8, 9, 12, 13, 17 et 18.

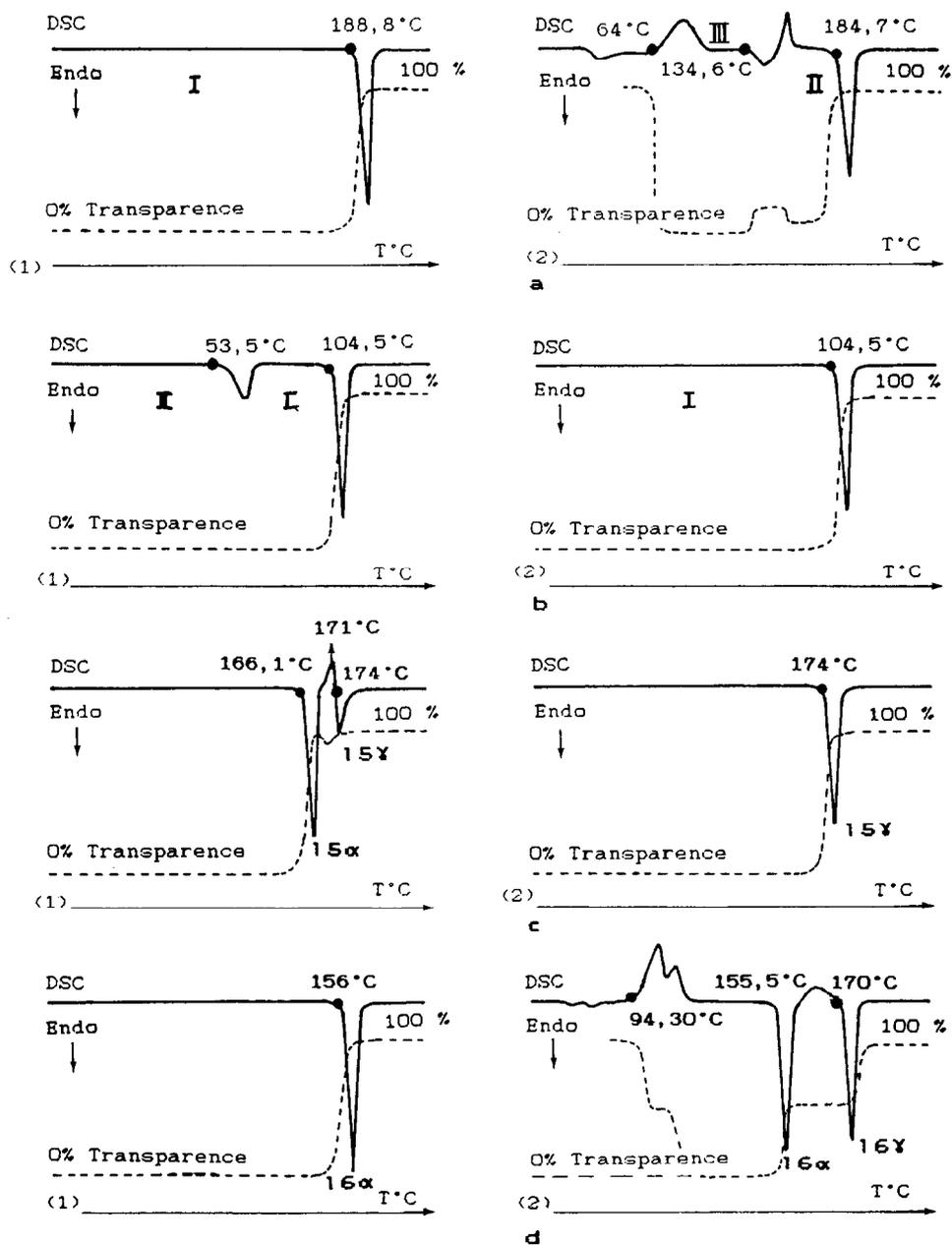


Fig. 4. Courbes ACD et de transparence obtenues (1) au cours de la première montée en température, (2) au cours de la seconde montée en température après refroidissement rapide de l'échantillon: (a) composé 6; (b) composé 14; (c) composé 15 (refroidissement rapide effectué dès 171°C); (d) composé 16; ●, température onset.

TABLEAU 4

Température de transition vitreuse T_g , de recristallisation T_c , de fusion et enthalpies de recristallisation correspondantes des composés obtenus à l'état amorphe après traitement thermique

Composé	T_g (°C)	T_c (°C)	ΔH_c (J g ⁻¹)	T_F (°C)
2	50	89.8	-27.1	169
8	48	113	-17.3	148
9	48	111.8	-34	129.2
12	50.5	111.8	-34	157.5
13	43	85.5	-65.3	143
17	50.5	123.4	-72.8	224.5
18	65	113	-52.2	175

remontée en température mais elle s'annule brusquement quand les composés recristallisent (cf. Fig. 3c). Cette recristallisation se traduit par un exotherme sur le thermogramme, et elle est précédée par un endotherme très faible qui dénote une transition vitreuse (cf. Tableau 4).

Par ailleurs, cette recristallisation permet de retrouver pour chaque échantillon traité un spectre infrarouge identique à celui du produit initial.

Polymorphisme

Composé 6. Le traitement thermique fait apparaitre deux nouveaux endothermes. Les spectres infrarouges qui leur correspondent sont, comme pour le produit initial, caractéristiques de la structure linéaire (α); par contre les diffractogrammes sont différents et révèlent l'apparition du polymorphisme.

Ainsi, la forme haute initiale I ($T_{FI} = 188.8^\circ\text{C}$; $\Delta H_F = 113.9 \text{ J g}^{-1}$) donne après traitement thermique un solide amorphe. Chauffé, il recristallise à 64°C ($\Delta H_C = -39.3 \text{ J g}^{-1}$) en une forme III métastable qui fond à 134.6°C pour recristalliser en forme II ($T_{FII} = 184.7^\circ\text{C}$; $\Delta H_F = 102.4 \text{ J g}^{-1}$) (cf. Fig. 4a). Les diffractogrammes des différentes formes sont représentés à la Fig. 5.

L'application des règles des chaleurs de fusion de Burger [7, 8] nous amène à conclure que les formes I et II sont monotropes. En effet, la forme I qui fond à la température la plus élevée présente aussi la plus grande chaleur de fusion, de telle sorte que les isobares G_I et G_{II} ne peuvent se rencontrer qu'au delà de la température de fusion de la forme I, alors que les deux formes sont à l'état liquide (cf. Fig. 6a).

Composé 14. Le thermogramme du produit **14** présente lors de la première montée en température un endotherme à 53.5°C peu énergétique ($\Delta H = 22.4 \text{ J g}^{-1}$) pour lequel la transparence de l'échantillon n'est pas modifiée (cf. Fig. 4b). Cet incident endothermique révèle une transition solide-solide et l'apparition d'une nouvelle forme cristalline. En

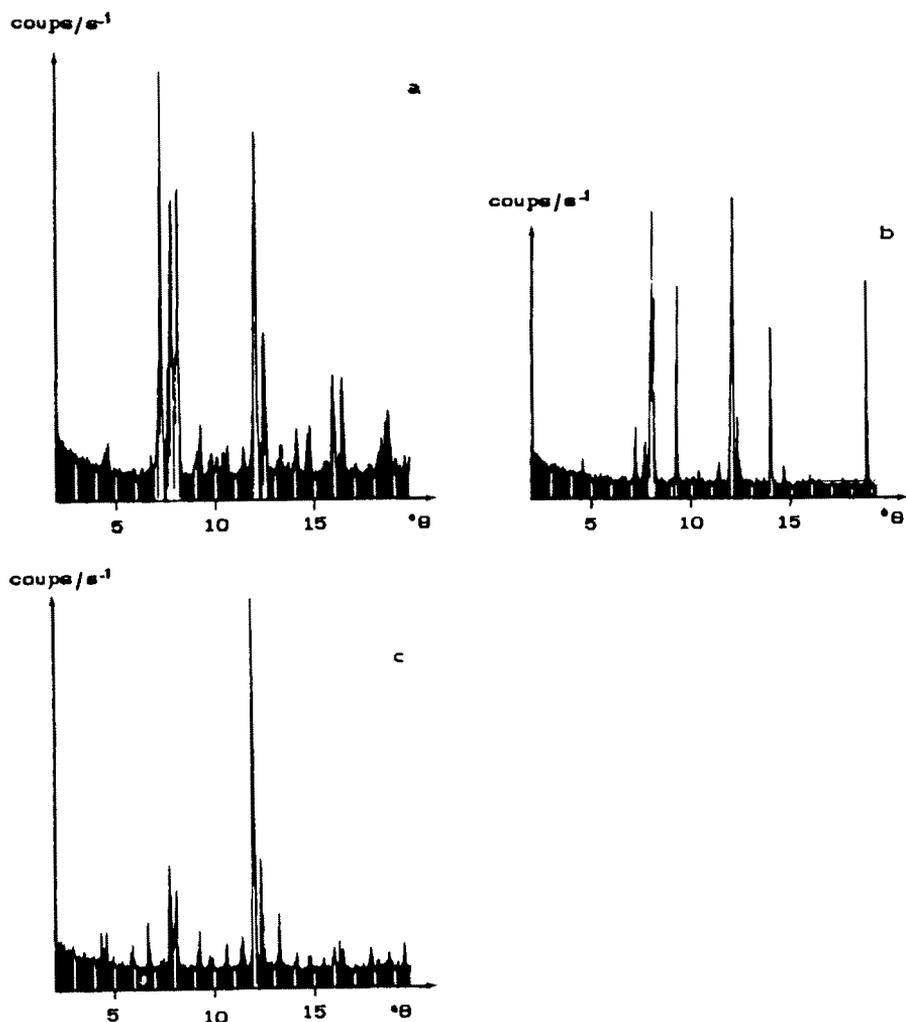


Fig. 5. Spectres RX du composé **6**: (a) forme I; (b) forme III; (c) forme II.

effet, son spectre infrarouge est semblable à celui de l'échantillon initial, mais les diffractogrammes par contre sont différents. Notons que le comportement de ce produit est identique à celui de l'acide para-3-toluyll 1,2,2-triméthyl cyclopentane carboxylique précédemment étudié [6].

La règle des chaleurs de transitions de Burger [7, 8] nous permet d'affirmer que les deux formes du composé **14** sont énantiotropes. En effet, la forme I ($F_I = 104.5^\circ\text{C}$; $\Delta H_F = 46 \text{ J g}^{-1}$) est obtenue à partir de la forme II stable à température ambiante ($F_{II} = 70^\circ\text{C}$) par une transition endothermique, ce qui entraîne que les isobares enthalpiques G_I et G_{II} sont sécants à une température de transition T_{tr} inférieure à celle de la fusion des deux formes. (cf. Fig. 6b).

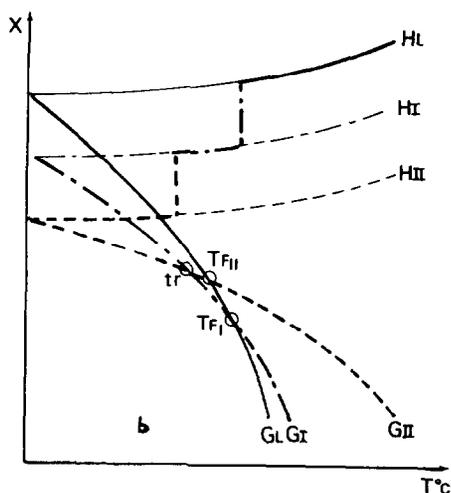
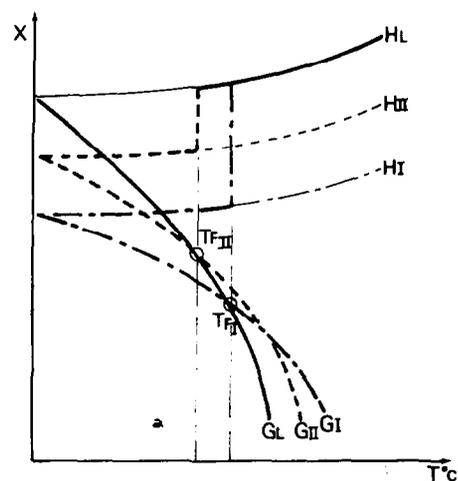


Fig. 6. Diagrammes schématiques énergies-températures des modifications polymorphes I et II: (a) du composé **6**; (b) du composé **14**.

Tautomérie

L'originalité des thermogrammes des produits **15** et **16** est de présenter, après traitement thermique, des endothermes résultant de l'apparition de la tautomérie cycle-chaine précédemment décrite, et typique des acides γ carbonylés.

Composé 15. Lors de la première montée en température, ce composé fond à 166, 1°C ($\Delta H_F = 85.7 \text{ J g}^{-1}$) pour recristalliser partiellement, et donner ensuite un incident endothermique très faible à 174°C (cf. Fig. 4c).

Refroidi rapidement, l'échantillon devient amorphe; après la transition

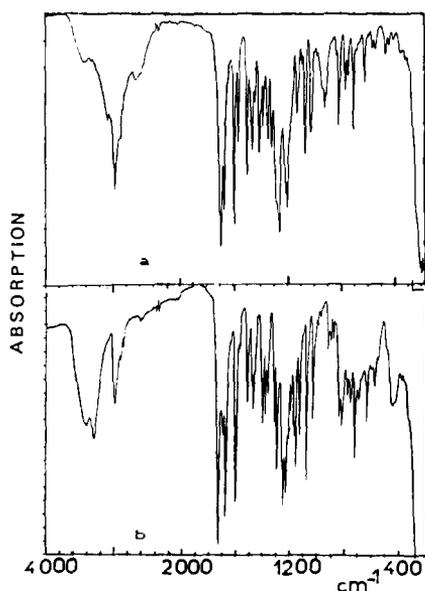


Fig. 7. Spectres infrarouges; (a) de la structure linéaire (α) de l'acide (b) de la lactone **15** γ correspondante.

vitreuse qui se produit à 48.5°C ($\Delta C_p = 0.6 \text{ J g}^{-1} \text{ K}^{-1}$) il recristallise à 87.8°C ($\Delta H_C = -65.3 \text{ J g}^{-1}$) lors de la deuxième montée en température pour se comporter ensuite comme l'échantillon original.

Par contre si le traitement thermique s'effectue juste après la première fusion, à 171°C , l'échantillon reste cristallin pour fondre ensuite lors de la deuxième montée en température à 174.2°C ($\Delta H_F = 95.5 \text{ J g}^{-1}$).

La spectre infrarouge correspondant à ce dernier endotherme révèle alors une structure lactonique (γ) (cf. Fig. 7b). En effet, nous observons tout d'abord la disparition des bandes d'absorption $\nu_{AC}C=O$, $\nu_{CE}C=O$, $\delta_{AC}OH$, $\nu_{AC}C-O$, $\gamma_{AC}OH$ et apparition de bandes d'absorption à 1718 cm^{-1} et 3293 cm^{-1} que l'on peut attribuer aux fréquences des modes de vibration de la fonction hydroxy-lactone, respectivement aux mouvements $\nu_{LA}C=O$ et $\nu_{LA}OH$ [1].

Toutes ces observations impliquent que le composé **15** α fondu est en équilibre tautomère avec la forme cyclique **15** γ , cette dernière recristallisant partiellement avant de fondre à son tour à 174.2°C .

Composé 16. Sa fusion se produit à 156°C ($\Delta H_F = 100.6 \text{ J g}^{-1}$). Après refroidissement rapide, le thermogramme obtenu lors de la deuxième montée en température fait apparaître deux transitions vitreuses, à 56°C et 62°C ; elles précèdent un exotherme de recristallisation à 94.3°C ($\Delta H_C = -20 \text{ J g}^{-1}$) qui présente deux minimums très marqués.

Un premier endotherme de fusion apparaît ensuite à 155.5°C , suivi d'un exotherme de recristallisation et d'un deuxième endotherme de fusion à

170°C (cf. Fig. 4d). Ce dernier est dû à la présence de la forme lactonique (γ) comme le confirme l'étude infrarouge de l'échantillon.

Ainsi, comme précédemment, le composé **16 α** fondu présente l'équilibre tautomère avec coexistence des formes linéaires **16 α** et cyclique **16 γ** . Figé par le refroidissement rapide de l'échantillon liquide, cet équilibre conduit alors à un mélange solide amorphe où chaque entité, lors de la montée en température suivante, recristallise séparément.

CONCLUSION

L'analyse vibrationnelle des acides γ carbonylés étudiés a permis de caractériser les bandes d'absorption des différents modes de vibration relatifs aux groupements carboxyle et carbonyle; elle montre aussi que la structure linéaire (α) est la forme stable de tous ces composés à l'état solide, ce qui n'est pas le cas pour tous les acides précédemment étudiés [1].

Par contre nous retrouvons pour cette série homogène de composés la même diversité dans le comportement thermique puisque les produits de la trempe pourront être cristallins, amorphes ou vitreux. Cette diversité dans le comportement thermique peut être corrélée avec des caractéristiques structurales.

Ainsi, les deux composés **3** et **4** initialement amorphes sont ceux qui présentent la plus grande gêne stérique, tant par l'importance des substituants arylés que par la possibilité de mouvement du deuxième noyau aromatique. Notons à ce sujet que les deux seuls composés qui recristallisent normalement sont les produits **1** et **5** qui présentent aussi le plus faible encombrement stérique.

Les produits trisubstitués **12**, **13** ou bicycliques **2**, **8** et **9** deviennent amorphes. Quant aux échantillons vitreux, ils sont surtout obtenus à partir des éthers-oxydes comme les produits **3**, **4**, **10** et **11**.

Par ailleurs, le traitement thermique peut faire apparaître le phénomène du polymorphisme, comme avec les composés **6** et **14** ou favoriser l'obtention de la structure cyclique lactonique (composés **15** et **16**).

Rappelons que nous avons obtenu le phénomène inverse avec l'acide méta-diméthoxylé sur le noyau aromatique: de structure lactonique (γ) à l'état solide, le refroidissement rapide de ce composé fondu nous a en effet permis d'obtenir la forme linéaire (α) [1].

BIBLIOGRAPHIE

- 1 A. Terol, B. Pauvert, A. Bouassab, P. Chevallet et G. Cassanas, *J. Therm. Anal.*, **38** (1992) 1545.
- 2 J. Gripenberg, *Suom. Kemistil. B*, (1946) 46.

- 3 P. Chevallet et H. Orzalesi, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 5 (1985) 947.
- 4 H. Orzalesi, P. Chevalet, G. Berge, M. Boucard, J.J. Serrano, G. Privat et C. Andary, *Eur. J. Med. Chem.*, 13 (1978) 259.
- 5 P. Chevallet, Thèse de Doctorat d'Etat ès Sciences, Montpellier, 1985.
- 6 A. Terol, J. Masse, P. Chevallet et H. Orzalesi, *Thermochim. Acta*, 107 (1986) 189.
- 7 A. Burger et R. Ramberger, *Mikrochim. Acta (Wien)*, 2 (1979) 273.
- 8 A. Burger, *Pharm. Int.*, 3 (1982) 158.