

TRAVAIL EXÉCUTÉ DANS LE LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE ET INORGANIQUE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE (PROFESSEUR A. PICTET)

Sur la Constitution des Alcaloïdes des Quinquinas

ET

sur la Désagrégation de la Cinchotine


THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES

PAR

Charles de BUREN

Licencié ès sciences physiques



GENÈVE

IMPRIMERIE DU COMMERCE, RUE BERGALONNE, 8

1920

*La Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel,
sur le rapport de MM. les professeurs Rivier et Berthoud,
autorise l'impression de la présente thèse, sans expri-
mer d'opinion sur les propositions qui y sont contenues.*

Neuchâtel, juin 1920.

Le Doyen :

ARGAND.

Le travail dont l'exposé suit a été fait, au cours des années 1918 à 1920, dans le Laboratoire de Chimie organique et inorganique de l'Université de Genève, sous la direction de M. le Professeur Kaufmann.

Je tiens à le remercier ici de ses précieux conseils et encouragements et de l'intérêt qu'il m'a témoigné.

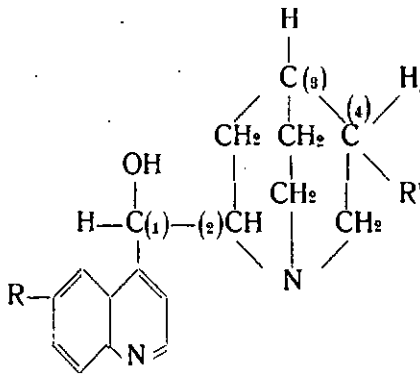
Je ne veux pas laisser passer l'occasion qui m'est offerte de reconnaître ce que je dois à l'Université de Neuchâtel et à tous ceux qui m'ont accompagné dans mes études.

Genève, Juin 1920.

CHARLES DE BUREN.

INTRODUCTION

Les principaux alcaloïdes des quinquinas peuvent tous se ramener à la formule de constitution suivante :



dans laquelle R = H pour les dérivés de la cinchonine

R = OCH₃ » » » » quinine

R' = C₂H₅ ou C₆H₅

Les bases dans lesquelles R' = C₂H₅ se distinguent des bases correspondantes à chaîne vinylique par la syllabe *ot* intercalée dans le nom de ces dernières : Quinine-... quinotine.¹

Les considérations qui suivent s'appliquent à tous les alcaloïdes de ce groupe.

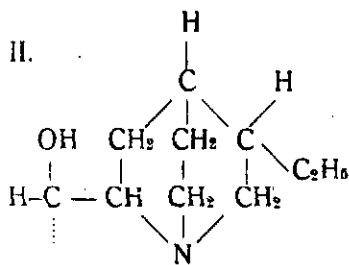
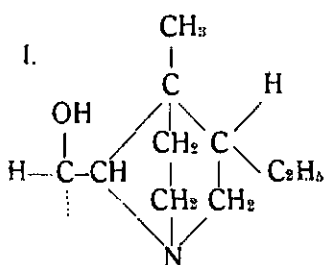
Je rappelle encore que le noyau quinoléinique est désigné généralement sous le nom de « première moitié » l'autre de noyau quinuclidique ou « seconde moitié ».

¹ J'utiliserai dans ce travail la nomenclature proposée par Kaufmann et Brunnschweiler B. 49, 2299 (1916). Brunnschweiler. Thèse Genève (1918) p. 19-21.

Une fois le squelette de la quinine établi, grâce à Kœnigs, Skraup, v. Miller et Rohde, Rabe,¹ trois problèmes ont surtout préoccupé les chercheurs, problèmes que cent ans qui nous séparent de la découverte de la quinine n'ont pas suffi à résoudre entièrement.

1° Le groupe OH se trouve-t-il sur le carbone 1 ou 2.

2° Le noyau quinuclidique porte-t-il un groupe méthyle (I) ou renferme-t-il trois chaînes symétriques de deux groupes méthyléniques chacune (II).



3° Quel est le rôle exact de chacun des quatre atomes de carbone asymétriques, désignés dans la formule générale par les chiffres: 1, 2, 3, 4.

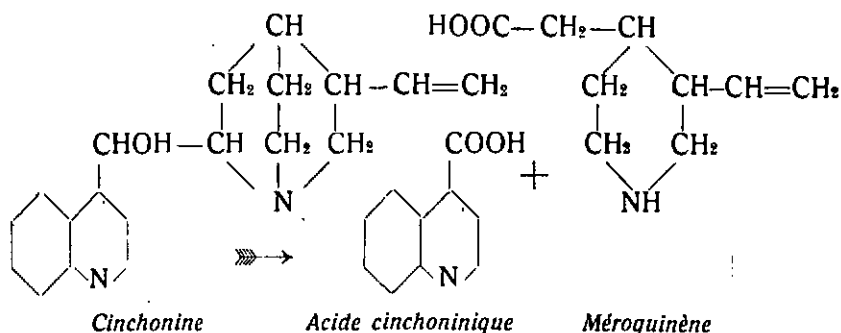
Je ne fais que mentionner le point de vue pharmaceutique qui est le moins connu et ne pourra l'être mieux que lorsque le chimiste aura mis à disposition du pharmacologue les différents produits de désagrégation des quinquinas et leurs dérivés.

En ce qui concerne les trois problèmes énoncés plus haut, leur solution a été donnée par les résultats de la désagrégation d'une part, par ceux des synthèses partielles, de l'autre. La synthèse totale apportera la preuve définitive.

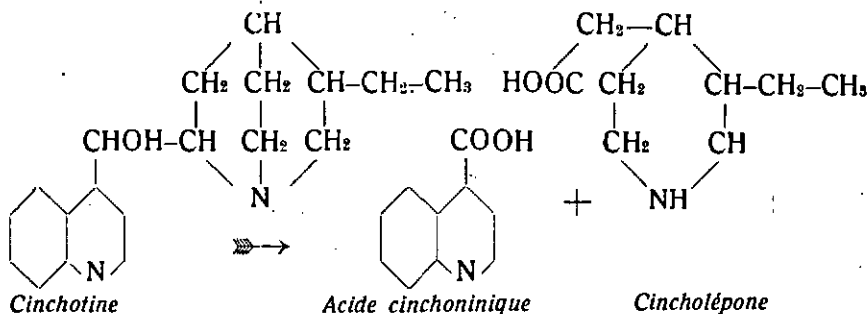
¹ Voir outre les travaux originaux, le traité de COMANDUCCI. Die Konstitution der Chinaalkaloïde (1911).

La désagrégation. — Je résume ici seulement les méthodes permettant de séparer les deux « moitiés ». On en connaît actuellement 6.

1° Par oxydation de la cinchonine par l'acide chromique, on obtient comme produits principaux l'acide cinchoninique¹ et le méroquinène.

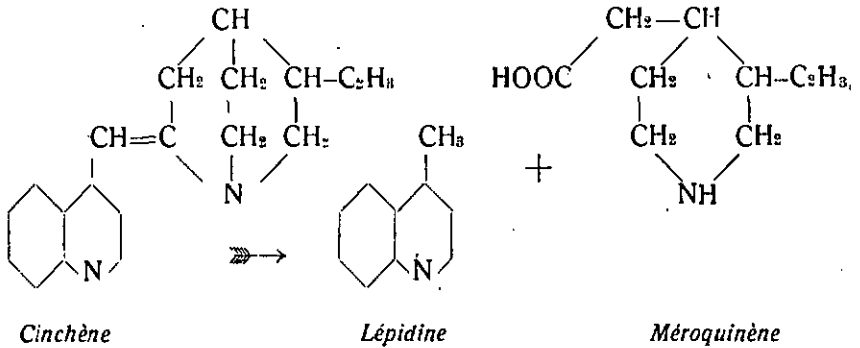


de même, la cinchotine donne l'acide cinchoninique et la cincholépone :

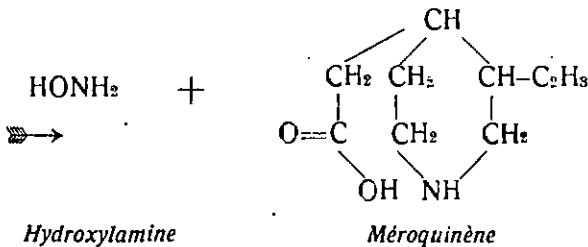
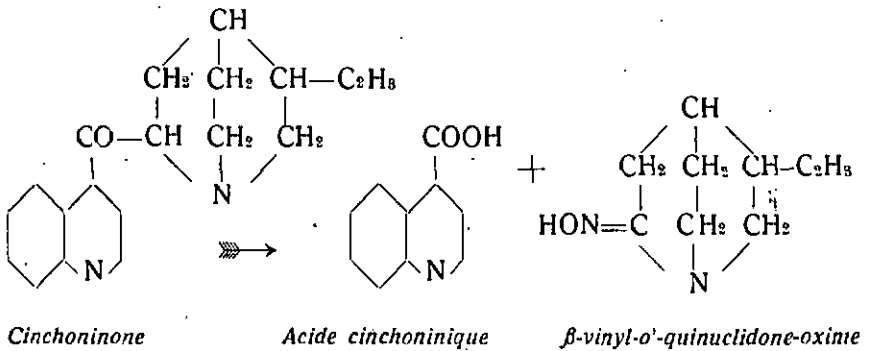


2° En chauffant le cinchène avec de l'acide phosphorique, il y a hydrolyse, et l'on obtient la lépidine et le méroquinène.²

¹ Kœnigs. B. 12, 97 (1879). 27, 900, 1501 (1894).
 Skraup. B. 12, 230 (1879). 13, 932 (1880). A. 201, 291 (1880).
 B. 21, R. 793 (1888).
² Kœnigs. B. 23, 2669 (1890). 27, 900 (1894). A. 347, 195 (1906).
 Zeller Thèse Grenoble 1914.

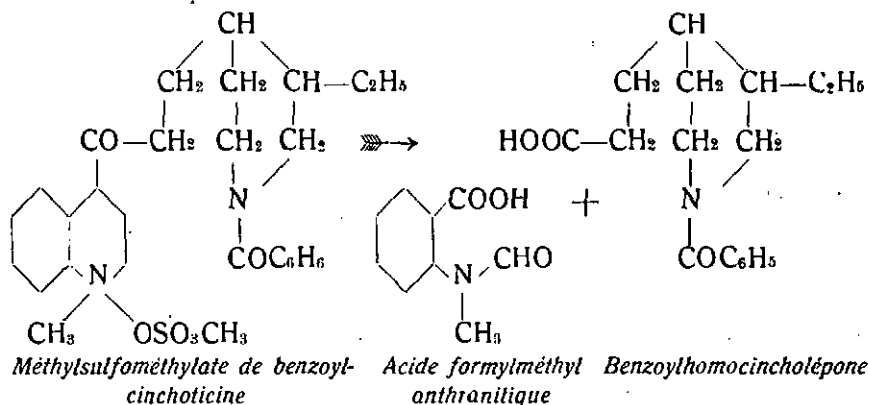


3° Par l'action du nitrite d'amyle et de l'éthylate de sodium sur la cinchoninone, celle-ci se scinde en acide cinchoninique et en oxime d'une β -vinyl- α -quinuclidone, qui donne elle-même, par saponification, de l'hydroxylamine et du méroquinène :



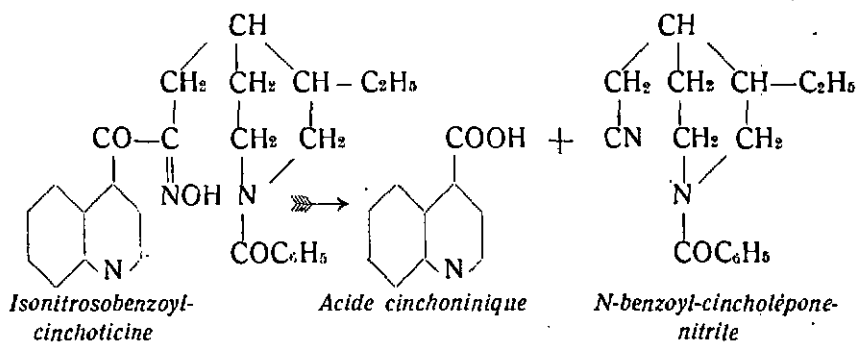
¹ RABE. B. 41, 62 (1908). A 365, 353 (1909).

4° Par oxydation du méthyl-sulfométhylate de benzoyl-cinchoticine par du permanganate de potassium, on obtient de la benzoyl-homocincholépone et de l'acide formyl-méthyl-anthranilique.¹



5° Par l'action du pentachlorure de phosphore, les dérivés isonitrosés de la méthyl-cinchonine et de la cinchoticine sont scindés en acide cinchoninique et en nitrile du méthyl-méroquinène (resp. de la cincholépone).²

Par l'action du sulfochlorure de toluène, l'isonitrosobenzoyl-cinchoticine est scindée en acide cinchoninique et en N-benzoyl-cincholépone-nitrile.³

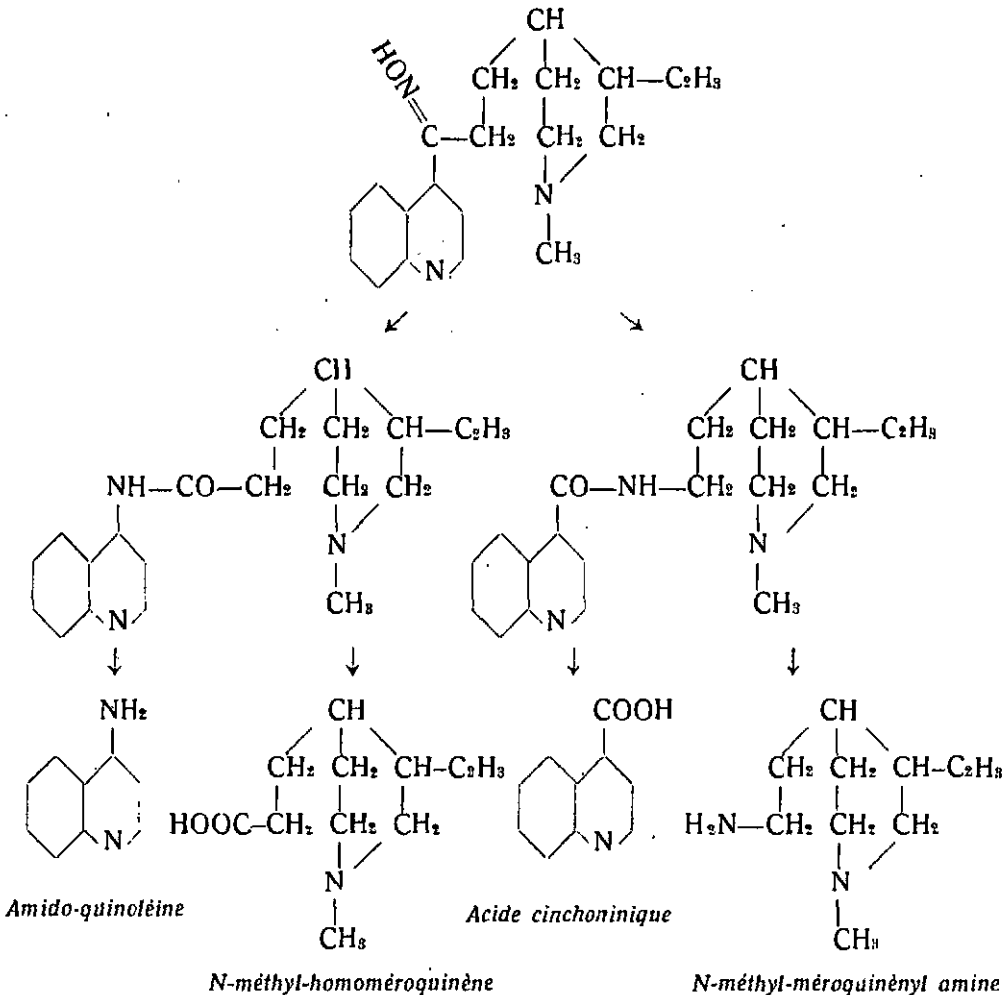


¹ KAUFMANN. B. 49, 2299 (1916) BRUNSCHWEILER. Thèse 1918.

² RABE. B. 38, 2770 (1905) A. 350, 180 (1906) B. 40, 2013 (1907).

³ KAUFMANN. B. 49, 2299 (1916). BRUNSCHWEILER. Thèse (1918).

6° Kœnigs¹ a appliqué la transposition de Beckmann de première espèce à l'oxime de la N-méthyl-cinchonine. En saponifiant les produits de transposition, il a pu isoler de l'acide cinchoninique, de la γ -amido-quinoléine, du N-méthyl-homoméroquinène et de la N-méthyl- β -vinyl- γ -amino-éthyl-pipéridine (N-méthyl-méroquinényl-amine).



¹ B. 40, 648. 2873 (1907).

Synthèses partielles.

A. — *Première moitié.* Depuis la synthèse de la quino-
léine par Skraup¹ et la préparation de quinoléines subs-
tituées en γ , entr'autres l'acide cinchoninique par Knorr² et
Kaufmann³ et les γ -quinoly-l-cétones par Kaufmann⁴ et
Rabe⁵, on peut considérer que la synthèse de la « pre-
mière moitié » est un problème résolu, et ce qui est plus
important, la synthèse de la première moitié, sous une
forme pouvant se prêter à la reconstruction de l'alcaloïde
naturel.

B. — *Deuxième moitié.* Le premier stade, constitué par
la β -collidine, a été atteint par Ruzicka.⁶ Ce corps avait
été proposé par Rabe⁷ pour servir de point de départ à
la reconstruction de la deuxième moitié.

Le seul type optiquement actif obtenu jusqu'à maintenant
est l'acide cincholéponique préparé par Wohl,⁸ qui s'est
montré identique à celui obtenu par oxydation de la qui-
nine, mais ne se prête pas à la synthèse.

C. — *Soudure des deux « moitiés ».* De tous les types
de la seconde moitié obtenus par les désagrégations citées
plus haut, deux seulement se sont montrés propres à la
synthèse des alcaloïdes des quinquinas : L'homocincholépone
et le benzoyl-apocincholéponal.

1^o Rabe,⁹ en condensant l'éther cinchoninique et l'éther

¹ M. 1, 316 (1880). 2, 141 (1881). B. 14, 1002 (1881).

² A. 236, 87 (1886).

³ B. 44, 2058 (1911). 45, 1805 (1912). 51, 116 (1918).

⁴ B. 45, 3090 (1912). 46, 57, 2929 (1913).

⁵ B. 45, 2163 (1912). 46, 1026, 1032 (1913).

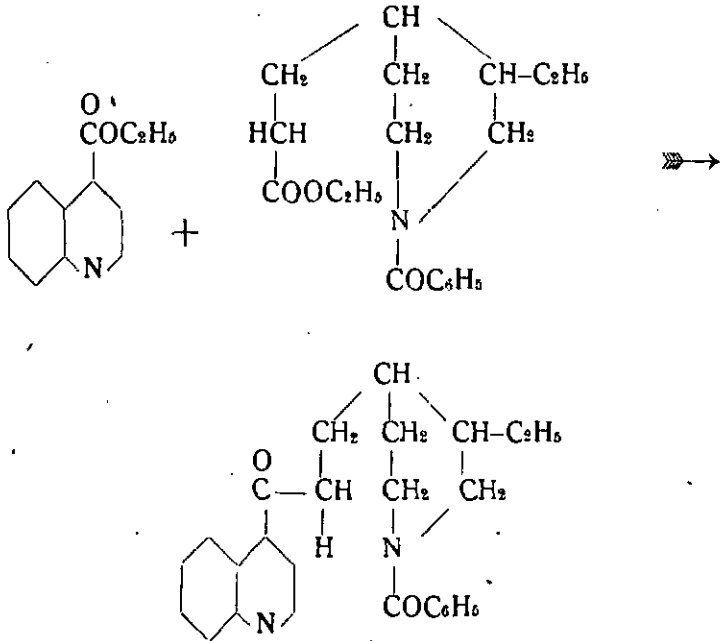
⁶ Helv. II, 338 (1919).

⁷ B. 52, 1842 (1919).

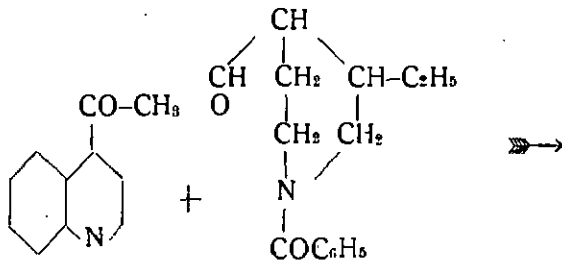
⁸ B. 40, 4679 (1907). 42, 627 (1909).

⁹ B. 51, 1360 (1918). 52, 1842 (1919).

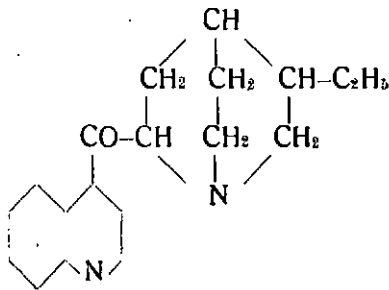
de la N-benzoyl-homocincholénone, a obtenu la benzoyl-cinchotifine.



2^o Kaufmann,¹ en condensant le benzoyl-apocincholéponal avec la γ -quinonyl-méthyl-cétone, a obtenu la cinchotifine :

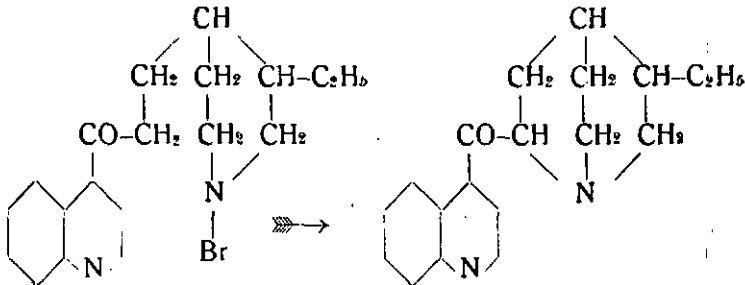


¹ Com. à l'assemblée gén. de la soc. suisse de chimie à Berne, le 15, III, 1919.

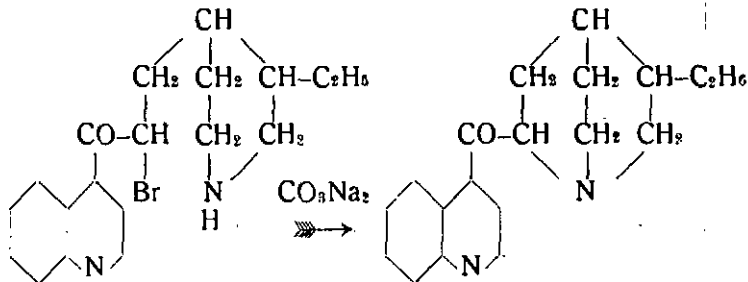


Or, la cinchotinicine peut se transformer en cinchotinine de deux manières :

1° D'après la méthode de Rabe¹ qui, par l'acide hypobromeux, a fait la bromimine de la cinchotinicine et a transformé celle-ci en cinchotinine par l'acétate de sodium.



2° D'après la méthode de Kaufmann,² d'après laquelle la cinchotinicine et la quinotinicine se laissent bromer directement et donnent le bromhydrate de cinchotinine (resp. quinotinine) par « alcoylation interne » :



¹ B. 44, 2088 (1911).

² B. 46, 2913 (1913).

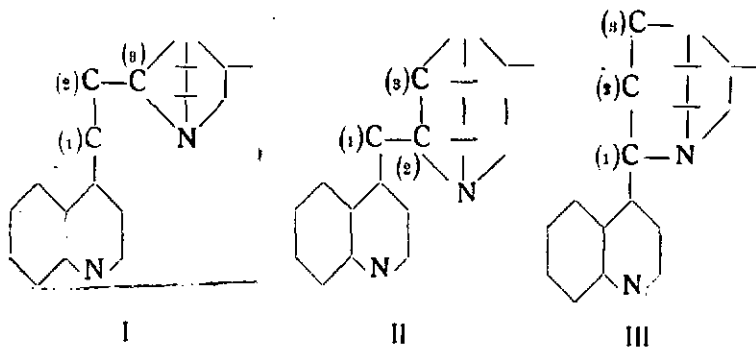
Enfin par réduction,¹ la cinchotinine donne de la cinchotine et de la cinchotidine identiques aux bases naturelles.

Je reviens maintenant aux trois problèmes énoncés plus haut

1^o *Position du groupe hydroxyle*. — L'existence d'un groupe hydroxyle dans la cinchonine a été reconnue à la possibilité qu'il y avait d'y introduire un groupe acyle. Cette preuve n'a cependant eu toute sa valeur qu'après que l'on a reconnu le caractère bitertiaire de la base.²

La possibilité de remplacer le groupe hydroxyle par un atome de chlore,³ puis de transformer le corps ainsi obtenu en cinchène, hydrolysable en lépidine et en méroquinène; l'isomérisation de la cinchonine en cinchonicine avec disparition du groupe hydroxyle et apparition d'une fonction cétonique;⁴ l'examen des produits de désagrégation, qui ne renferment plus de fonction alcoolique, ont montré que dans la cinchonine le groupe hydroxyle se trouve sur un des atomes de carbone servant à relier les deux noyaux quinoléinique et quinuclidique.

Or, une fois démontrée, comme on le verra ci-dessous, l'inexistence d'un groupe méthyle sur le noyau quinuclidique, il restait le choix entre les trois modes de liaison représentés par les formules schématiques suivantes:



¹ B. 41, 62 (1908). 46, 2913 (1913).

² A. 277, 279 (1893). B. 26, 1968 (1893). 28, 12 (1895).

³ B. 13, 285 (1880). 17, 1984 (1884).

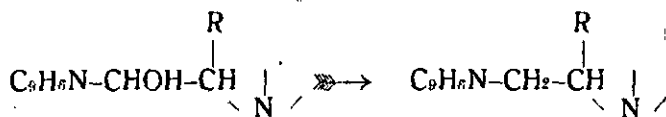
⁴ B. 27, 1187, 1279 (1894).

L'hydrolyse du cinchène en lépidine et en méroquinène fait que la formule I doit être écartée.

L'existence d'un seul dérivé isonitrosé de la cinchonine,¹ prouve qu'il n'y a qu'un seul groupement méthylénique voisin du groupe carbonyle, fait admettre que le groupe OH ne peut être que sur les atomes de carbone 1 ou 3.

Par contre, l'examen des produits obtenus par les modes de désagrégation 5 et 6² montre que l'oxygène ne peut être que sur l'atome de carbone 1. Ce point est encore confirmé par le fait que la cinchoninone ne donne point de dérivé isonitrosé avec l'acide azoteux, mais se scinde en acide cinchoninique et une oxime donnant à son tour le méroquinène.³ Une fois établi que dans la cinchoticine le groupe CO se trouve lié au noyau quinoléique, la formation de la cinchoninone par bromuration et fermeture du second noyau⁴ était une preuve de la formule II, la fermeture ne pouvant se faire que par l'atome de carbone 2, voisin du groupe carbonyle.

Reste à fixer si la cinchonine est un alcool secondaire ou tertiaire. Kœnigs avait échoué dans une tentative d'oxyder la cinchonine en cétone,⁵ ce qui lui avait fait conclure au caractère tertiaire de la fonction alcool. Par contre, en constatant que la désoxycinchonine se condensait avec la formaldéhyde, alors que ce n'était pas le cas pour la cinchonine,⁶ il avait interprété ce fait en admettant l'apparition d'un groupe méthylénique chez la première de ces bases, ce qui n'était possible que par la transformation :



¹ B. 33, 3214 (1900). A. 350, 180 (1906).

² Voir pages 9 et 10.

³ Voir mode de désagrégation 3, page 8.

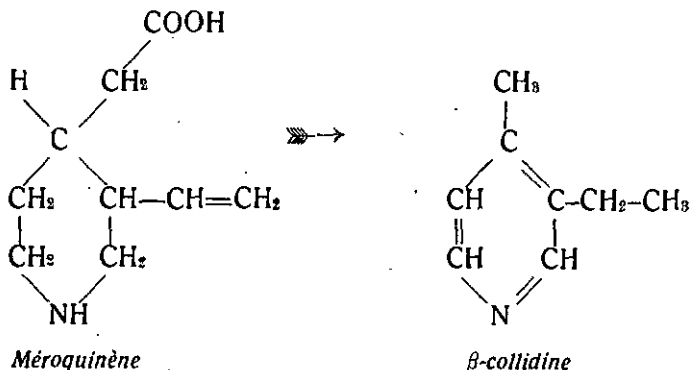
⁴ B. 46, 2913 (1913).

⁵ B. 31, 2355 (1898).

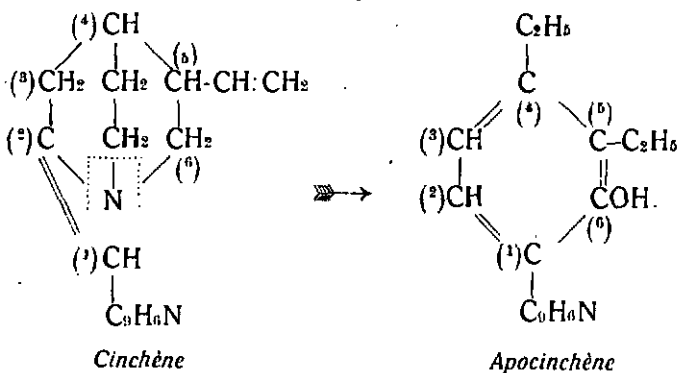
⁶ B. 32, 3599 (1899).

Plus tard Rabe¹ a réussi à oxyder la cinchonine en cinchoninone et dès lors, le caractère secondaire de la fonction alcoolique n'est plus contestable.

2^o *Groupe méthyle ou méthylénique.*² — Un fait surtout faisait hésiter en faveur de l'existence d'un groupe méthyle; la facilité avec laquelle le méroquinène se laisse transformer en β -collidine:³



Il semblait que le groupe carbonyle devait être sur le noyau pour perdre aussi facilement du dioxyde de carbone. Les arguments en faveur de l'autre hypothèse (chainon méthylénique) sont, du reste, beaucoup plus nombreux. Il y a d'abord la transformation du cinchène en apocinchène⁴ dont la formation ne s'expliquerait pas sans cela :



¹ B. 40, 3655 (1907).

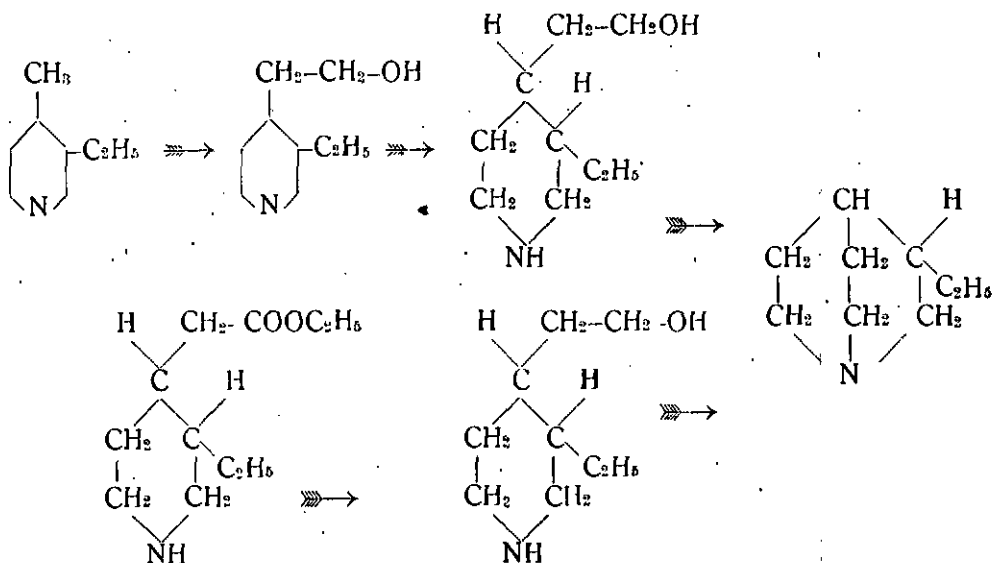
² Voir page 6.

³ B. 27, 1501 (1894). 35, 1349 (1902).

⁴ B. 33, 3214 (1900). J., pr. [2] 61, 1 (1900).

Une autre preuve est donnée par Kœnigs :¹

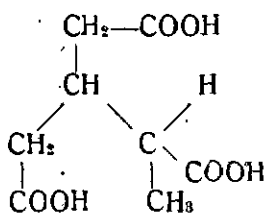
En condensant la β -collidine avec une molécule de formaldéhyde et en réduisant cette « alkine », il a obtenu une méthylol-hexahydro- β -collidine qu'il a pu transformer en une β -éthyl-quinuclidine qui ne diffère que par ses propriétés optiques de la β -éthyl-quinuclidine obtenue à partir du produit de réduction de l'éther éthylique de la cincholépone.



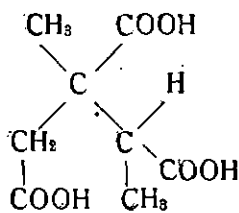
Une preuve encore est due à Skraup² qui, par désagréations successives, a transformé l'acide cincholéponique en un acide tribasique I, dont il a établi la constitution en le préparant d'autre part par synthèse. Il a préparé également par synthèse un acide de la formule II qui s'est montré différent du produit obtenu par désagréation :

¹ B. 35, 1349 (1902); 37, 3244 (1904); 38, 3049 (1905); A. 347, 143 (1906).

² M. 21, 879 (1900); 23, 269 (1902).

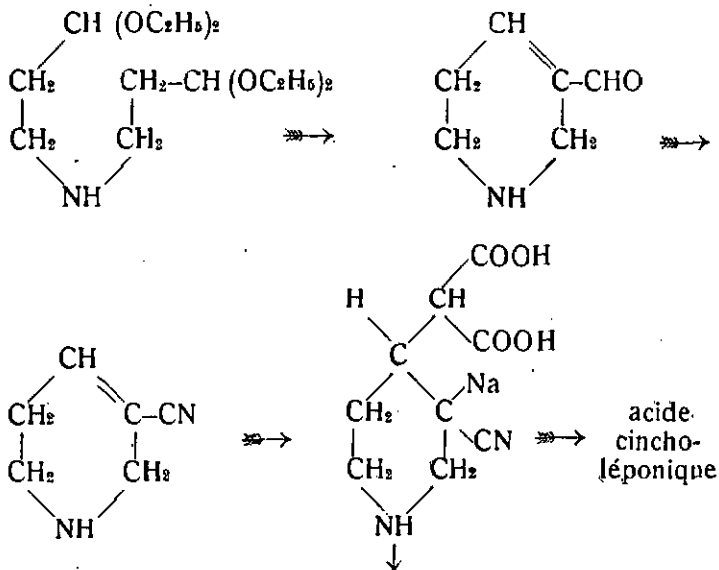


I



II

Une démonstration plus directe est fournie par Wohl¹ qui, partant de l'amido-dipropionyl-acétal, a préparé le tétrahydro-4-3-pyridine-méthanal-β et le β-nitrile correspondant, qui additionne l'éther malonique sodé et se laisse finalement transformer en acide cincholéponique racémique, dédoublable par son sel de brucine, et dont la forme droite du composé racémique β est identique à l'acide cincholéponique obtenu par désagrégation de la quinine :



¹ B. 40, 4679 (1907); 42, 627 (1909).

- Enfin la synthèse partielle de la cinchotinine par Kaufmann,¹ à l'aide de la γ -quinolyl-méthyl-cétone et du N-benzoyl-apocincholéponal, confirme encore la formule adoptée.

: Dans le travail qui suit, j'ai apporté de nouvelles preuves d'une constitution du benzoyl-cincholépone-nitrile qui, seule, peut expliquer sa désagrégation en benzoyl-apocincholéponyl-amine et en benzoyl-apocincholépone nitrile.

Ainsi, en ce qui concerne les deux premiers points, ils semblent complètement démontrés.

3° Sur les *carbonés asymétriques*, la lumière est loin d'être aussi complète. D'après la formule établie, et une fois surtout déterminée la position du groupe OH, on voit qu'il y a 4 atomes de carbonés asymétriques,² ce qui permet l'existence de 16 isomères optiques, sans compter les mélanges racémiques.

La question se trouve un peu simplifiée du fait que les principaux alcaloïdes dont j'ai donné la formule générale en tête de ce travail, se présentent surtout³ sous deux formes isomères, que la nomenclature distingue en ajoutant au nom des unes la syllabe *id* pour former celui des autres. C'est ainsi que l'on a la cinchonine (d) et la cinchonidine (l), la quinine (l) et la quinidine (d), la cinchotinine (d) et la cinchotidine (l), la quinotinine (l) et la quinotidine (d).

Il a été constaté assez tôt, par Kœnigs,⁴ que la cinchonine et la cinchonidine ne donnaient qu'un seul cinchène et que leur isomérisation provenait donc uniquement de la façon dont y étaient fixés les éléments de l'eau.

Puis Kœnigs et Skraup ont reconnu⁵ que la cinchonine et la cinchonidine, la quinine et la quinidine et enfin les

¹ Voir page 12.

² Voir introduction, page 5.

³ Je ne m'occuperai ici que de ces deux classes; pour d'autres isomères, voir A. 347, 143 (1906); M. 24, 291, 311 (1903).

⁴ B. 17, 1984 (1884).

⁵ B. 22, R. 333 (1889); 28, 3143 (1895).

bases-toxines isomères donnaient le même acide cincholéponique légèrement dextrogyre, et que, par conséquent, les atomes de carbone 3 et 4 n'étaient pas cause de l'isomérisation.

D'autre part, lorsque l'asymétrie des carbones 1 et 2 disparaît, l'isomérisation disparaît aussi. Cela a été constaté pour l'iodométhylate de désoxycinchonine et de désoxycinchonidine qui ne donnent par transposition qu'une méthyl-désoxycinchonine;¹ de même, les anhydrobases de Kœnigs (cinchène, etc.) les bases dites « toxines » (cinchonine, etc.) qui ne renferment plus que les carbones asymétriques 3 et 4 ne prennent naissance que sous une forme et sont légèrement dextrogyres.

Par contre les bases où le groupe hydroxyle a été remplacé par du chlore, et les désoxybases existent sous deux formes isomères comme les bases originales.²

Du fait que, dans les désoxybases, l'asymétrie de l'atome de carbone 2 seule subsiste, Rabe³ conclut que cet atome de carbone 2 est cause d'isomérisation, mais que sur l'atome de carbone 1, on ne peut encore rien dire. Il explique le cas de la cinchoninone, où l'asymétrie de l'atome de carbone 2 subsiste également sans qu'il y ait deux formes isomères, par un phénomène de tautomérisation entre une forme énol et une forme cétone. On obtiendrait ainsi, soit à partir de la cinchonine soit, de la cinchonidine, un mélange de forme énolique et de formes cétoniques lévogyre et dextrogyre. Cette transposition serait lente, d'où la constatation du phénomène de mutarotation.

Kaufmann⁴ a combattu ce point de vue en se basant sur la « synthèse asymétrique » de la cinchotine à partir de la cinchotidine et par l'intermédiaire de la cinchotinéone. Si ce corps était un mélange de deux isomères en quantités

¹ B. 31, 2355 (1898).

² B. 29, 372 (1896).

³ A. 364, 330, 365, 366 (1909) 373, 85 (1910).

⁴ B. 46, 2913 (1913).

égales, la réduction devrait donner des quantités égales de cinchotine et de cinchotidine, ce qui n'est pas le cas. Il constate à ce propos que l'asymétrie existant déjà dans la molécule, oriente la formation du groupe carbinol dans un sens surtout, comme Fischer l'avait constaté dans ses travaux sur les sucres. D'après lui, la présence des carbones 3 et 4 favoriserait toujours l'existence d'une forme cétonique dextrogyre, dans laquelle la forme lévogyre se transposerait par l'intermédiaire de la forme énolique. Ainsi en partant de la cinchotine ou de la cinchotidine on arriverait à un même équilibre.

* * *

Il me semble que l'examen des constantes de polarisation d'un certain nombre de dérivés de la cinchonine et de la quinine peut permettre encore quelques déductions. Pour la cinchotine et la quinotone, les constantes sont encore trop mal établies.

Les constantes sur lesquelles je me baserai sont des moyennes des chiffres légèrement différents qu'on trouve dans la bibliographie.

Groupe de la cinchonine.

Corps renfermant seulement les atomes de carbone asym. 3 et 4 :

Cinchonicine : + 49°,6
Cinchène : ?

Corps renfermant les atomes de carbone asym. 3 et 4 et peut-être 2.

Cinchoninone : + 76°,5

Corps renfermant les atomes de carbone asym. 3 et 4, et 2.

Désoxycinchonine : + 180°,5 Racémique : + 75°,3
Désoxycinchonidine : — 30°

*Corps renfermant les atomes de carbone asym. 3 et 4
2 et 1.*

Cinchonine :	+ 225	Racémique :	+ 69°,2
Cinchonidine :	— 86°,5		
Chlorure de cinchonyle :	+ 56°	Racémique :	+ 70°,3
Chlorure de cinchonidyle :	+ 84°,5		

Groupe de la quinine.

Corps renfermant les atomes de carbone asym. 3 et 4.

Quinicine :	+ 44°,1
Quinène :	?

*Corps renfermant les atomes de carbone asym. 3 et 4, et
peut-être 2.*

Quininone :	+ 75°,5
-------------	---------

Corps renfermant les atomes de carbone asym. 3 et 4, et 2

Désoxyquinidine :	+ 211°	Racémique :	+ 56°,5
Désoxyquinine :	— 98°		

*Corps renfermant les atomes de carbone asym. 3 et 4, 2
et 1.*

Quinidine :	+ 243°,5	Racémique :	+ 42°,6
Quinine :	— 158°,2		
Chlorure de quinidyle :	+ 35°	Racémique :	+ 48°
Chlorure de quinyle :	+ 61°		

On considère comme admis que :

Le changement d'un groupe fixé sur un atome de carbone asymétrique peut changer l'activité de cet atome de carbone asymétrique en valeur absolue. Pour la même raison, un changement apporté à un groupe fixé sur un atome de carbone asymétrique (par ex. C₁) modifiera aussi l'activité des autres atomes de carbone asymétriques de la

molécule (C_2 , C_3 , C_4). Cependant dans notre cas, cette influence sur C_3 et C_4 semble faible; en effet si l'on compare, dans chaque groupe, les indices de polarisation des bases-toxines et ceux des racémiques des désoxybases, des bases naturelles et de leurs chlorures, on voit que ces indices sont très voisins et l'on pourrait considérer que l'influence des atomes de carbone asymétriques 3 et 4 se mesure par une déviation d'environ $+ 70^\circ$ pour le groupe de la cinchonine, et $+ 50^\circ$ pour celui de quinine.

Il serait, à ce propos, plus normal d'utiliser pour la comparaison les indices de polarisation des anhydrobases (cinchène, quinène), dont la molécule a une constitution beaucoup plus semblable à celle des bases naturelles que celle des bases toxines. Je n'ai malheureusement pu trouver nulle part les constantes de polarisation des anhydrobases, et ce point reste donc encore douteux.

Enfin, le changement d'un des substituants d'un atome de carbone asymétrique peut amener le changement de sens de la déviation (transposition de Walden).¹

Pour les désoxybases, l'apparition d'asymétrie chez l'atome de carbone 2 correspond à une déviation supplémentaire d'environ $+ 105^\circ$ pour la désoxycinchonine, $- 105^\circ$ pour la désoxycinchonidine.

(Désoxyquinidine $+ 155^\circ$, désoxyquinine: $- 155^\circ$).¹

Reste à voir l'effet causé par l'apparition d'asymétrie chez l'atome de carbone 1, par le remplacement d'un atome d'hydrogène par le groupe hydroxyle, puis par le remplacement du groupe hydroxyle par du chlore.

Effet du groupe OH: Chez les bases naturelles, on voit que l'effet total des atomes de carbone 1 et 2 est une déviation de $+ 155^\circ$ pour la cinchonine et $- 155^\circ$ pour la cinchonidine (quinidine $+ 201^\circ$, quinine: $- 201^\circ$)

L'effet de l'atome de carbone C_1 n'est cependant pas nécessairement la différence (Effet $C_1 + C_2$) — Effet C_2

¹ B. 32, 1833 (1899).

soit $+ 155 - 105 = + 50$, car, comme je l'ai dit, l'existence du groupe OH sur l'atome de carbone 1, à la place d'un hydrogène, crée, d'une part, l'activité optique de cet atome de carbone et peut, d'autre part, modifier l'activité de C_2 en l'augmentant (1^{er} cas) ou la diminuant (2^{me} cas).

Voici comme se présentent les différentes éventualités :

Cinchonine.

I. C_2 est dextrogyre. C_1 est dextrogyre.

1^{er} cas : la déviation de $C_2 + C_1$ est plus grande que 105.

2^{me} cas : $C_2 + C_1 > 0$.

II. C_2 est dextrogyre. C_1 est lévogyre.

1^{er} cas : la déviation de $C_2 + C_1$ peut avoir toutes les valeurs.

2^{me} cas : la déviation de $C_2 + C_1$ est plus petite que 105.

Cinchonidine.

III. C_2 est lévogyre. C_1 est lévogyre.

1^{er} cas : la déviation de $C_2 + C_1 < - 105$.

2^{me} cas : $C_2 + C_1 < 0$.

IV. C_2 est lévogyre. C_1 est dextrogyre.

1^{er} cas : la déviation de $C_2 + C_1$ peut avoir toutes les valeurs.

2^{me} cas : la déviation de $C_2 + C_1 > - 105$.

Dans II. et IV. le 2^{me} cas est contraire aux faits.

Il reste les éventualités :

dans le 1^{er} cas : (I—III) ; (I—IV) ; (II—III) ; (II—IV) ;

dans le 2^{me} cas : (I—III).

J'appelle x la quantité dont l'effet de C_2 varie et y l'effet de C_1 .

1^{er} CAS.

$x > 0$; $y > 0$ pour la cinchonine

$x < 0$; $y < 0$ pour la cinchonidine

(I-III) est possible si $x + y = 0 \dots 50$ pour la cinchonine,
 et si $x + y = 0 \dots -50$ pour la cinchonidine.

Il est clair que ces deux valeurs de x et y seront toujours égales et de signe contraire, pour les deux bases isomères.

(I-IV) est régi par les équations :

$$\begin{array}{r} + 105 + x + y = 155 \\ - 105 - x + y = -155 \\ \hline + 2y = 0 \\ y = 0 \end{array}$$

Cette éventualité est possible seulement quand C_1 est inactif. Or, l'activité de C_1 doit exister; donc cette éventualité tombe.

(II-III) est régi par les équations :

$$\begin{array}{r} + 105 + x - y = 155 \\ - 105 - x - y = -155 \\ \hline - 2y = 0 \\ y = 0 \end{array}$$

Comme la précédente, cette éventualité tombe.

(II-IV) est possible si $x - y = 50$ ou $x = 50 - y$. La variation de l'effet de C_2 doit être supérieure de 50 à l'effet de C_1 (x et y ont des valeurs égales et de signe contraire pour la cinchonine et la cinchonidine). Il semble peu probable que l'effet de OH soit si grand sur C_2 .

2^{me} CAS.

(I-III) est possible quand :

$$105 + x + y = 155; y = -x + 50$$

Or, on a toujours :

$$0 > x > -105; 50 < y < 155$$

(et l'inverse pour la cinchonidine).

Puisque l'effet de C_2 peut diminuer en valeur absolue, mais doit rester dextrogyre pour la cinchonine, lévogyre pour la cinchonidine.

Il reste finalement :

dans le 1^{er} cas, les éventualités (I-III) et (II-IV);
 dans le 2^{me} cas, l'éventualité (I-III).

Conclusion.

Si la présence de OH augmente l'effet de C₂, ou si elle le diminue, l'isomérisie cinchonine-cinchonidine réside aussi dans l'atome de carbone asymétrique C₁.

Il semble probable que l'activité de l'atome de carbone C₁ se donne dans le même sens que celle de l'atome de carbone C₂.

Pour la quinine et la quinidine on arrive à des conclusions analogues.

Effet du Chlore comme substituant.

Ici l'effet total de C₂ + C₁ mesuré est de - 14 pour le chlorure de cinchonyle et de + 14 pour le chlorure de cinchonidyle.

On a les mêmes éventualités générales que pour le groupe OH; seulement ici, on voit que dans les deux cas, I et III sont contraires aux faits et tombent.

Il reste les éventualités suivantes:

dans le 1^{er} cas : (II—IV)

dans le 2^{me} cas : (II—IV)

soit x la quantité dont l'effet de C₂ varie sous l'influence de Cl, et y, l'effet de C₁, x et y étant des valeurs égales et de signe contraire pour les deux bases isomères.

1^{er} CAS.

(II—IV) est possible pour :

$$x = y - 119$$

$$y = x + 119$$

$$\text{or, } 0 < x ; y > 119$$

donc la déviation de C₁ est toujours supérieure à 119.

2^{me} CAS.

(II—IV) est possible quand :

$$x = 119 - y$$

$$y = 119 - x$$

$$x + y = 119$$

$$\text{or, } 0 < x < 105; 0 < y < 119$$

Conclusion.

Dans les deux cas, l'isomérisation chlorure de cinchonyle-chlorure de cinchonidyle réside aussi dans l'atome de carbone asymétrique C₁.

Le 2^{me} cas peut paraître le plus vraisemblable, car il est peu probable que l'asymétrie de C₁ cause une déviation de plus de 119°.

Remplacement de OH par Cl.

On sait que les chlorures sont obtenus à partir des bases naturelles.¹

Si maintenant l'on compare les éventualités possibles pour les bases naturelles et pour leurs chlorures, on est amené aux constatations suivantes :

(Nos connaissances ne nous empêchent pas d'admettre que l'hydroxyle fixé sur C₁ augmente par exemple l'effet de C₂, pendant que le chlore fixé sur C₁ diminue l'activité de C₂, ou l'inverse. D'autre part, l'hydroxyle et le chlore peuvent agir dans le même sens.)

Si l'on admet les éventualités les plus probables soit (I-III, 1^{er} et 2^{me} cas) pour les bases naturelles et (II-IV, 2^{me} cas) pour leurs chlorures, on voit que le remplacement du groupe OH d'une base naturelle par du chlore, renverserait en outre le sens de l'activité de l'atome de carbone asym. 1. On aurait donc la transposition de Walden. Rabe ayant observé que dans la réduction des chlorures en anhydrobases, il peut y avoir en même temps régénération

¹ B. 13, 285 (1880); 17, 1984 (1884); 18, 1219 (1885).

d'une partie de la base naturelle initiale (par hydrolyse).¹ Le remplacement du chlore par le groupe OH, serait de nouveau l'occasion d'une transposition de Walden.

Ce dernier point n'est cependant, comme je l'ai dit, qu'une probabilité.

* * *

Il est enfin intéressant de comparer la constante de polarisation des cétones (cinchoninone, quininone) à celle des mélanges racémiques, des bases naturelles, de leurs chlorures et des désoxybases.

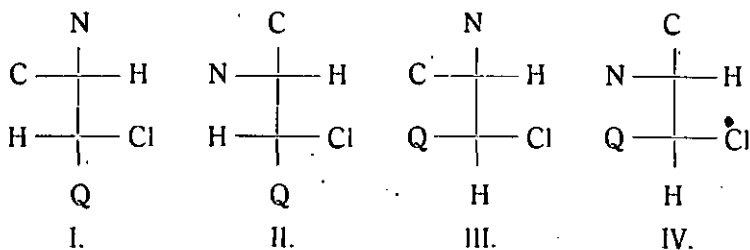
On voit que, pour la cinchoninone, ces constantes sont très voisines. La quininone par contre est beaucoup plus dextrogyre que les mélanges racémiques. Cela voudrait dire que l'on a, une fois l'équilibre atteint, à côté de la forme énolique, une certaine quantité de la forme dextrogyre supérieure à celle de la forme lévogyre.

L'examen des constantes de polarisation de dérivés cétoniques (hydrazones, etc.) et de dérivés énoliques (dérivés acylés) pourrait aider à éclaircir la question.

Enfin les produits de réduction des bases toxines (cinchotoxol, etc.) qui renferment les carbones asymétriques 1, 3 et 4 fourniraient sans doute des données complémentaires.

Une seconde série de considérations pourrait fournir des indications utiles :

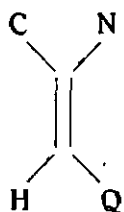
Lorsqu'on examine les 4 manières de grouper les différents radicaux et atomes autour des atomes de carbone asymétriques 1 et 2, des chlorures de cinchonyle et de cinchonidyle soit :



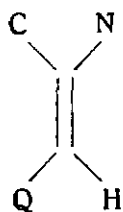
¹ A. 273, 106 (1910).

on voit que par départ d'acide chlorhydrique, la double liaison du cinchène peut se former en donnant deux dérivés, car :

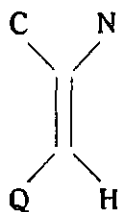
I \equiv IV; II \equiv III.



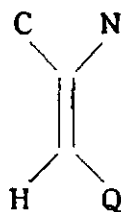
I.



II.

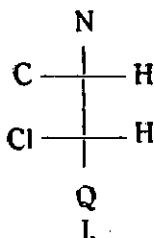


III.

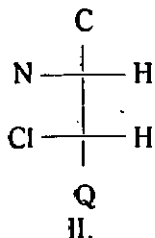


IV.

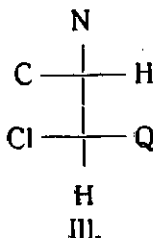
Si l'on a transposition de Walden dans la formation du chlorure, il vient les 4 formes :



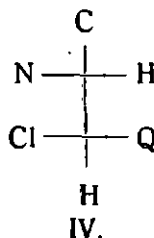
I.



II.

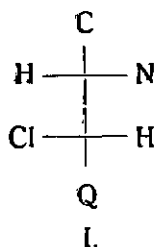


III.

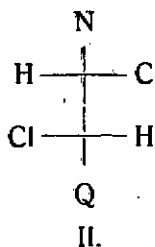


IV.

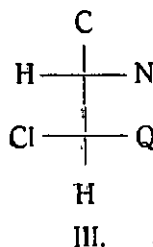
ou



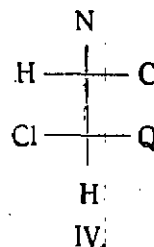
I.



II.

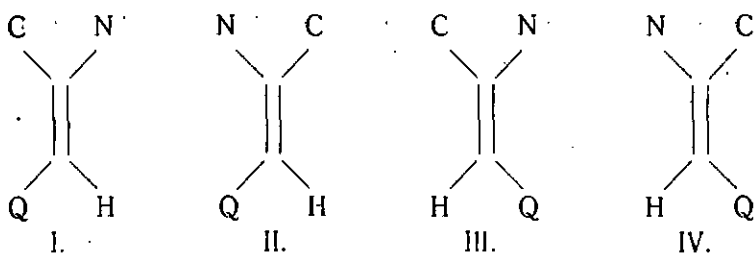


III.



IV.

et pour le cinchène :



où I \equiv IV ; II \equiv III.

On ne connaît qu'un seul cinchène,¹ qui peut avoir l'une ou l'autre forme; mais, qu'il y ait ou non transposition de Walden, chacune de ces deux formes ne peut dériver que d'une des paires de chlorures I-IV ou II-III consistant chacune en 2 individus pour lesquels les deux atomes de carbone asymétriques sont différents; autrement dit :

L'isomérisie cinchonine-cinchonidine réside dans les carbones C₁ et C₂ à la fois.

Quoiqu'il en soit, on est encore mal renseigné sur les atomes de carbone 1 et 2 et les théories admises n'expliquent pas tout ce que nous en savons. Il faudra mesurer l'activité optique de toutes sortes de dérivés de ces corps, il faudra surtout arriver à faire une synthèse totale « asymétrique » pour être au clair. Or, pour cela il faut connaître exactement la valeur des atomes de carbone 3 et 4, ce à quoi on ne peut arriver qu'en préparant des types ne renfermant plus que l'un ou l'autre de ces atomes de carbone. Le méroquinène et la cincholénone se sont montrés impropres à une désagrégation poussée plus loin. Chose curieuse, par oxydation, c'est la chaîne située en β , qui est attaquée, même quand c'est le groupement éthylique de la cincholénone, alors que le chaînon — CH₂ — COOH en γ reste intact; puis, seulement alors ce chaînon est attaqué à son tour.

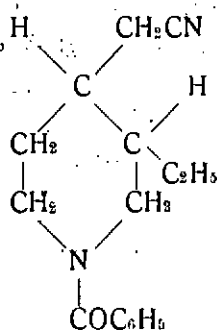
¹ B 18, 1219 (1885).

Le but de ce travail était de voir s'il ne serait pas possible de pousser la désagrégation du benzoyl-cincholépone-nitrile assez loin en γ pour que l'atome de carbone 3 perde son asymétrie, tandis que l'atome de carbone 4 resterait intact. On devait alors arriver à des types nouveaux permettant des synthèses partielles, comme l'apocincholéponal de Kaufmann, apportant encore quelques preuves aux formules admises, et éclairant le rôle des atomes de carbone asymétriques.

Les corps que j'ai obtenus, s'ils contiennent encore deux atomes de carbone asymétriques, se prêtent à de nombreuses transformations et désormais le chemin est ouvert dans la direction cherchée.

PARTIE EXPERIMENTALE

I. Benzoyl-cincholépone-nitrile.



Ce corps, qui m'a servi de point de départ pour tous mes essais, m'a été remis par M. le Professeur KAUFMANN. Sa préparation à partir de la cinchonine a été réalisée avec un très bon rendement par KAUFMANN et BRUNNSCHWEILER.¹

La portion dont je disposais, comportait différentes fractions, les unes sous forme de cristaux jaunâtres, les autres, d'un sirop épais brun orange. Je les ai purifiées par la méthode de BRUNNSCHWEILER, en secouant plusieurs fois leur solution étherée avec de la soude caustique à 10 %. Après avoir séché cette solution sur de la potasse caustique solide et l'avoir concentrée, le nitrile y a cristallisé en grandes tablettes irrégulières, transparentes, légèrement jaunâtres,

¹ B. 49, 2299 (1916). BRUNNSCHWEILER. Thèse Genève, 1918. Voir aussi introduction p. 9.

parfois aussi en prismes plus petits. Même après plusieurs recristallisations dans l'éther, ces cristaux fondaient à 61-62° (BRUNNSCHWEILER indique 75°. Thèse p. 48). Ne disposant que d'une quarantaine de grammes de ce corps, je n'ai pas cherché à pousser la purification plus loin.

En évaporant l'éther des eaux-mères, il restait un sirop brun qui s'est pris peu à peu en une masse cristalline.

Ce corps est très soluble dans l'alcool, le chloroforme, le benzène. L'éther absolu bouillant en dissout plus de 10 %; il est peu soluble dans l'eau de laquelle il se laisse facilement extraire par l'éther.

Au point de vue optique, ce corps devrait contenir encore deux atomes de carbone asymétriques, les mêmes que ceux qui existent dans la cinchotidine (faiblement dextrogyre) ou la cincholépone (faiblement dextrogyre). Brunnschweiler lui trouve :

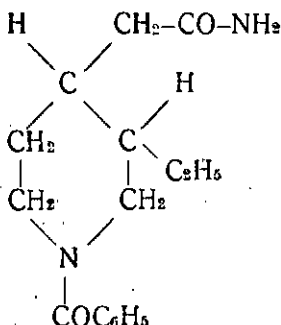
$$[a]_D^{19} = + 0,76^{\circ}$$

Vu les chances d'erreur, par rapport à un chiffre aussi faible, on pourrait croire à l'inactivité de ce corps.

L'amine que j'ai préparée à partir de ce nitrile, s'étant montrée nettement dextrogyre, il faut conclure que les atomes de carbone asymétriques subsistent dans le nitrile aussi.

II. Saponification du benzoyl-cincholépone-nitrile.

Benzoyl-cincholépone-amide.



Par ébullition avec une base forte, telle que l'hydrate de baryum, le nitrile est saponifié en cincholépone¹. Le groupement benzoyle est donc détaché de l'azote en même temps que le groupe nitrile est transformé en groupe carboxyle. Une première difficulté consiste à arrêter la saponification du groupe nitrile à la phase amide, une seconde, à ne pas débenzoyler l'azote.

Deux essais de préparer ce corps, 1° par l'action de l'ammoniaque sur le chlorure de la benzoyl-cincholépone, 2° par l'action de l'hydroxylamine sur le benzoyl-cincholépone-nitrile, n'ont pas donné de résultat satisfaisant.²

Eramian a obtenu l'amide,³ en faisant agir de l'eau oxygénée 3 % sur le nitrile correspondant. Ses rendements extrêmement capricieux m'ont fait entreprendre l'étude systématique de la question.

¹ BRUNNSCHWEILER. Thèse 1918, p. 55.

² BRUNNSCHWEILER. Thèse 1918, p. 61.

³ ERAMIAN. Thèse (Genève) 1920.

Cette méthode n'est pas nouvelle. En 1885 Radziszewsky¹ saponifie en amides, entr'autres le benzonitrile et le cyanogène, avec de l'eau oxygénée 3 % à 40° en solution alcaline. Deinert² préfère l'eau oxygénée 2,5 % à celle à 1,8 % et à 8 %. Il préconise la température de 40° et recommande l'addition d'alcool aux nitriles insolubles dans l'eau. Il a des rendements variés. Dubsky³ emploie avec succès un excès d'eau oxygénée 3 %, enfin Master et Langreck⁴ remarquent qu'une eau oxygénée plus concentrée agit quand celle à 3 % est impuissante, que si certains nitriles sont transformés déjà à 20°, c'est cependant 65° qui est généralement la température favorable. Il conclut à la généralité de cette méthode, qui a été fréquemment employée avec succès par M. Kaufmann et ses élèves. Pour bien mettre la question au point dans le cas qui nous occupe, j'ai fait 28 essais en faisant varier les différents facteurs. Je donne plus bas un tableau⁵ des plus significatifs d'entreeux.

J'ai procédé comme suit : Le nitrile, dissous dans de l'alcool, est additionné de carbonate de sodium et d'eau oxygénée, puis chauffé jusqu'à ce que j'estime la réaction terminée. A ce moment, l'alcool est chassé par un courant de vapeur d'eau. Le nitrile non transformé est extrait soigneusement par l'éther. Il constitue ordinairement 8 % du nitrile mis en réaction. Le fait de secouer avec l'éther provoque généralement la cristallisation de l'amide (qui est insoluble dans l'éther). Au bout d'un jour, on essore et obtient déjà de 79-80 % d'amide presque pure. En concentrant, il cristallise encore environ 5 %. Il reste enfin un peu d'amide dans les eaux-mères. On peut l'en extraire avec du chloroforme.

¹ B. 18, 355 (1885).

² J. pr. (2). 52, 431 (1895).

³ J. pr. (2) 93, 137 (1916).

⁴ Am. soc. 39, 103 (1917).

⁵ Tableau I.

Je reprends successivement chacun des facteurs en jeu.
 1^o *Nitrile*. Les essais ont presque toujours été faits sur 1 gr. de nitrile ; cependant quand la méthode a été au point, j'ai opéré sur 5,38 gr. et sur 12,70 gr. (essais XX-XXI)

TABLEAU I

Essais	% Nitrile		Somme
	Transformé	Récupéré	
I	18	60	78
II	53	15	68
III	66	10	76
IV	19	65	84
V	0	90	90
VI	26	60	86
VII	61	25	86
VIII	28	42	70
IX	46	35	81
X	64	5	69
XI	77	5	82
XII	68	1	69
XIII	83	5	88
XIV	69	5	74
XV	76	5	81
XVI	77	7	84
XVII	78	10	88
XVIII	80	11	91
XIX	77	9	86
XX	83	9	92
XXI	84	8	92

sans diminution dans le rendement. Le nitrile récupéré par l'éther se prend généralement en une masse cristalline blanche, quand le dissolvant a été chassé par distillation et qu'on a amorcé par un cristal. Ce nitrile récupéré peut être à son tour saponifié en amide (essais XVII, XVIII).

2° *Carbonate de sodium*. Les auteurs déjà cités ont généralement opéré en présence de soude caustique. La présence du groupe benzoyle à l'azote obligeait à la prudence. Un très léger dégagement d'ammoniaque observé prouve que l'amide risque de se transformer en acide. J'ai employé 0,2 gr. de carbonate de sodium anhydre pour 1 gr. de nitrile et obtenu de bons résultats. Dans les essais VI et VII, j'ai pris 0,1 gr. et dans VIII, IX, X, j'ai pris 0,3 gr.; cette modification semble n'avoir pas eu d'influence sur le résultat. Dans un essai, j'ai ajouté du carbonate de sodium jusqu'à réaction neutre (l'eau oxygénée contient toujours un peu d'acide phosphorique comme stabilisateur), dans un autre, j'ai employé de l'acide chlorhydrique ($4 \text{ cm}^3 \frac{n}{1}$); comme il n'y avait aucun dégagement d'oxygène, signe de saponification, je les ai interrompus.

3° *Alcool*. J'ai employé d'abord 30 cm^3 d'alcool pour 45 cm^3 d'eau oxygénée 3 %. Le nitrile était alors dissous. Dans VI, j'ai supprimé l'alcool; le nitrile était ainsi en grande partie non dissous et n'a été saponifié qu'en faible proportion. A partir de XIII j'ai ajouté l'alcool peu à peu de façon que le nitrile soit juste dissous pour la température choisie. De cette façon, la concentration de l'eau oxygénée est aussi grande que possible. Le résultat a été très bon.

4° *Eau oxygénée*. J'ai employé l'eau oxygénée du commerce à 3 %. Théoriquement, il en faudrait 4,2—4,3 cm^3 . Dans I, j'en ai pris 15 cm^3 . J'ai obtenu une amélioration dans II en l'ajoutant peu à peu, et un meilleur résultat encore dans III, où j'en ai pris un grand excès: 45 cm^3 . Dans V, j'ai supprimé l'eau oxygénée: le nitrile est resté intact. Dans XVI, j'ai employé 20 cm^3 d'eau oxygénée à 14 % avec un résultat égal aux meilleurs. Dans la suite, j'ai employé, pour 1 gr. de nitrile, environ 40 cm^3 d'eau oxygénée 3 % et quelques cm^3 de perhydrol de Merck 30 %, de façon à avoir une concentration de 4—5 %.

5° *Durée*. J'ai chauffé ordinairement 3—4 h. Dans XV, j'ai chauffé 2 h. seulement, avec un bon résultat. Je crois

qu'il faut prendre comme règle de chauffer tant qu'il y a dégagement visible d'oxygène.

6° Température. Les essais I-VI et VIII-X ont été faits à la température d'ébullition, soit ici 85° environ; IV en tube scellé, à 100°; VII et X à 60-65° et XIV à 40-45° ont donné un rendement meilleur. Tous les autres essais ont été faits à 50-55°, c'est à cette température que j'ai obtenu les meilleurs résultats.

En résumé, l'agent indispensable à la saponification est l'eau oxygénée (au mieux de 4 à 5 %). Il faut à la fois les conditions déterminant sa décomposition (alcalinité du milieu, élévation de température) et celles lui permettant d'agir le plus longtemps possible (température inférieure à 55°) autrement dit : décomposition, mais décomposition lente. Le rendement augmente avec la concentration du nitrile dissous et celle de l'eau oxygénée. Comme le tableau l'indique, la transformation est presque complète. Il reste toujours un peu de nitrile non transformé, il y a une faible perte.

L'amide. L'amide obtenue est d'emblée sous forme de petites aiguilles très blanches fondant à 88-89°. Par recristallisation lente dans l'eau, on obtient de jolis petits prismes transparents.

Solubilité. Elle est pratiquement insoluble dans l'éther, soluble dans l'alcool, le benzène et surtout dans le chloroforme. L'eau en dissout environ 0,5 % à froid, 12 % à chaud.

J'ai constaté que ses solutions aqueuses diluées, laissées à l'air se couvraient à la longue d'une moisissure.

Pouvoir rotatoire. Le peu de substance dont je disposais ne m'a permis d'obtenir que des résultats d'ordre qualitatif.

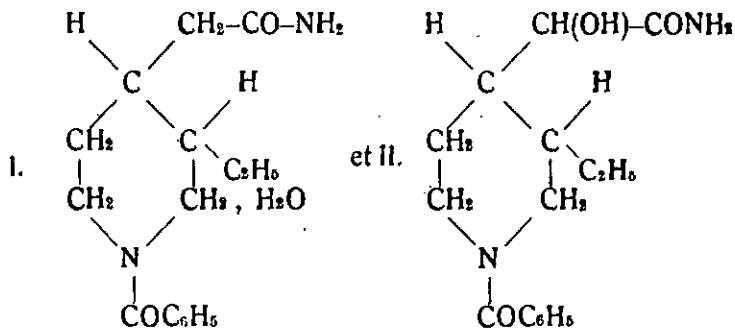
Une solution de 0,8164 gr. amide dans 100 cm³ de solution aqueuse, a produit une déviation de + 0,13 à travers un tube de 20 cm. de long.

D'où

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 7,96^{\circ}$$

Ce corps est donc actif et faiblement dextrogyre comme la cincholépone de Skraup.

Constitution. Eramian (thèse) a analysé ce corps; il hésitait entre les formules :



I. est prouvé par la transformation qui suit en amine correspondante, car II. dans les mêmes conditions aurait mené à une aldéhyde-ammoniaque.

Examen des eaux-mères de la préparation de l'amide.

D'après le tableau des résultats précédents, on voit qu'une certaine quantité du nitrile employé n'a pas été retrouvée. Cette quantité a été plus grande dans les essais où la température a été plus haute (I-VII) (VIII-X); elle a été plus faible pour les derniers essais, où la méthode était mieux au point.

C'est ce qui m'a engagé à examiner de plus près les eaux-mères (eaux-mères des 15 premiers essais).

1° J'en ai d'abord séparé par filtration quelques particules solides blanches, en très faible quantité, consistant en un mélange de substances inorganiques (incombustibles) et d'amide (qui a pu être transformée en benzoyl-apocincholéponyl-amine).

2° J'ai ensuite extrait par du chloroforme un sirop jaune pesant 0,95 gramme qui, amorcé avec un cristal d'amide, s'est pris peu à peu en une masse fondant à 75°. Dissous dans l'eau bouillante, il en a cristallisé en cristaux fondant à 88°.

Point de fusion du mélange avec l'amide : 88°.

Ces cristaux peuvent être transformés en amine par la réaction de Hofmann. C'est donc de l'amide.

3° J'ai acidulé la solution extraite par le chloroforme. Il s'est produit un trouble blanc. J'ai extrait à l'éther 1,57 gr. d'un sirop brun clair que je n'ai pu identifier; quelques cristaux d'acide benzoïque n'y ont provoqué aucune cristallisation.

4° Les eaux-mères évaporées à sec n'ont laissé qu'un résidu brun insignifiant.

Cet essai est suffisant pour conclure :

a) Il reste dans les eaux-mères une certaine quantité d'amide qui peut en être extraite par du chloroforme.

b) Une autre partie du nitrile est transformée en des corps à fonction acide, non identifiés, peut-être un mélange d'acide benzoïque et de benzoyl-cincholénone.

Essais d'oxydation

de l'amide par le permanganate de potassium.

Je mentionne encore ici deux essais d'oxydation de la benzoyl-cincholénone-amide.

J'ai employé de l'amide et du permanganate très purs. Dans chaque essai, j'ai pris 1 gr. d'amide dissoute dans 60 cm³ d'eau et la quantité de permanganate pouvant fournir 1 molécule d'oxygène par molécule d'amide (0,77 gr. dans 25 cm³ d'eau au lieu de 0,72 gr. correspondant à l'équation : $2 \text{ Mn O}_4 \text{ K} \rightarrow 2 \text{ Mn O}^2 + \text{K}_2 \text{ O} + 3 \text{ O}$).

A froid, il n'y a pas d'oxydation. En chauffant à 85-90° plusieurs heures, puis, pour terminer, à l'ébullition, en pré-

sence de sulfate de magnésium pour fixer l'alcali caustique, le permanganate a disparu et il s'est formé un précipité de dioxyde de manganèse.

Après avoir filtré, j'ai extrait les produits de réaction successivement à l'éther et au chloroforme, puis acidulé par de l'acide chlorhydrique jusqu'à bleuissement du papier Congo, et extrait de nouveau à l'éther et au chloroforme. Dans les eaux-mères restait une partie sirupeuse dont je n'ai rien pu tirer.

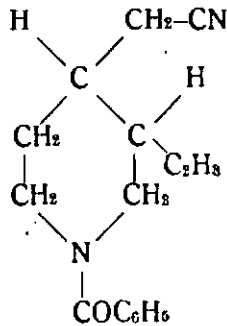
Une fois l'éther et le chloroforme distillés, j'ai constaté que les fractions correspondantes des deux essais étaient des sirops d'aspect assez semblable.

Je les ai réunis deux à deux. Elles se répartissent comme suit :

Ether	{	1 ^{re} extr. 0,20 gr. J'ai pu en extraire quelques cristaux d'acide benzoïque, fondant à 118-120°.
		2 ^{me} extr. 0,35 gr. Mélange de corps neutres et acides.
Chloroforme	{	1 ^{re} extr. 0,63 gr. Consistait essentiellement en amide qui, recristallisée, fondait à 88-89°.
		2 ^{me} extr. 0,26 gr. Non identifié.

Conclusion. Une grande partie de l'amide n'est pas transformée. Les autres produits sont divers et aucun ne semble prédominant.

iii. Saponification du N-benzoyl-méroquinène-nitrile par l'eau oxygénée.



Le nitrile qui m'a été remis avait été préparé de la même façon que le nitrile de la benzoyl-cincholepone.¹ C'était un sirop jaune pâle. Ce corps n'a pas été obtenu sous une forme solide jusqu'à maintenant.

Je l'ai soumis à la saponification dans les conditions qui avaient le mieux réussi pour obtenir la benzoyl-cincholépone-amide, soit :

Nitrile.	2,3 gr.	
Carbonate de potassium	0,4	
Alcool.	20 cm ³	
Eau oxygénée 3 % . . .	80 cm ³	} 4,3 %
Eau oxygénée 30 % . . .	4 cm ³	
Durée.	2 h. 30.	
Température.	50-55°.	

J'ai récupéré par extraction à l'éther 0,50 gr. de nitrile.

Dans la solution aqueuse, il n'a point cristallisé d'amide, même en concentrant. Dans le vide sur l'acide sulfurique, tout s'est pris en une masse blanchâtre semi-cristalline pesant 1,64 gr. très soluble dans l'eau, assez soluble dans

¹ BRUNNSCHWEILER. (Thèse 1918), p. 53.

l'alcool ordinaire, un peu soluble dans le benzène, le chloroforme, l'acétone, presque insoluble dans l'éther et l'acétate d'éthyle.

J'ai dissous ce corps dans l'eau, j'ai acidulé par de l'acide chlorhydrique en excès et extrait par l'éther les gouttelettes épaisses qui se formaient.

A. *Solution étherée.* Une fois l'éther distillé, il est resté un sirop, 0,31 gr., où ont cristallisé à la longue des aiguilles que j'ai pu reconnaître pour de l'acide benzoïque.

B. *Solution aqueuse.* Après plusieurs évaporations successives dans le vide, pour chasser l'acide chlorhydrique en excès, il est resté une masse sirupeuse brun foncé, englobant des cristaux de chlorure de sodium.

Poids brut : 1,72 gr.

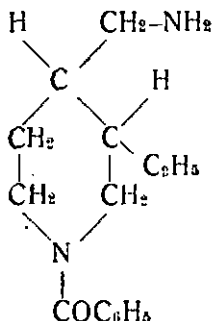
J'ai essayé de soumettre ce résidu à la réaction de Hofmann.

Il s'est dissous dans une solution d'hypobromite de potassium, avec formation d'un précipité huileux, blanchâtre. En chauffant à 70-80°, il ne s'est séparé aucune partie soluble dans l'éther pouvant correspondre à la benzoyl-apocincholéponyl-amine, obtenue plus loin à partir de la benzoyl-cincholéponé-amide.

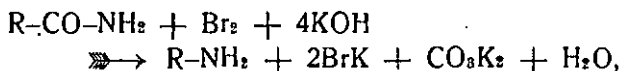
La saponification du benzoyl-méroquinène-nitrile semble donc se faire dans d'autres conditions que celles réunies ici.

La présence de la chaîne vinylique, et peut être aussi des impuretés accompagnant le nitrile, peuvent avoir été cause de réactions secondaires.

IV. N-Benzoyl-apocincholéponyl-amine.



La transformation des amides en amines suivant le schéma :



est trop connue pour l'exposer ici. Je renvoie pour l'étude de cette question aux travaux de Hofmann,¹ Hoogewerff et van Dorp,² Lengfeld et Stieglitz,³ Seliwanow,⁴ Hantzsch,⁵ Graebe,⁶ Mohr,⁷ François.⁸

Eramian⁹ a fait un premier essai de transformation de la benzoyl-cincholépone-amide en amine correspondante.

En traitant l'amine par une solution d'hypobromite de potassium à chaud, il a obtenu une huile, qu'il a estimé être l'amine cherchée, puisque, par débenzoylation, elle donne un liquide bouillant à 115-120° sous pression réduite,

¹ B. 14, 2725 (1881); 15, 407, 752, 762 (1882); 17, 1406, 1920 (1884); 18, R. 734 (1885).

² B. 19 à 29 (1886-1896).

³ B. 26 et 27 (1893-1894); B.-Am.-C. (1893-1904).

⁴ B. 25, 3617 (1892); 26, 423, 985 (1893).

⁵ B. 35, 249, 3579 (1902).

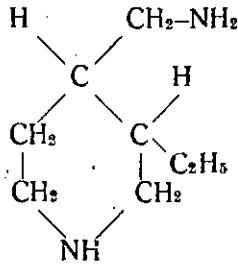
⁶ B. 35, 2747 (1902).

⁷ J. pr. [2], 72-80 (1905-1909).

⁸ C. R., 147, 983 (1908); 148, 173 (1909).

⁹ Thèse Genève (1920).

et probablement identique à l'amine obtenue par Rabe¹ en appliquant à l'éther éthylique de la cincholépone la désagrégation de Curtius,²



Corps distillant à 110° pour 12 mm de pression.

TABLEAU II

Essais	% Amide transformée		Somme
	En Amine	En Nitrile	
I	77	10	87
II	45	6	51
III	62	10	72
IV	80	10	90
V	70	19	89
VI	67	10	77
VII	48	8	56
VIII	63	1	64
IX	87	13	100
X	86	6	92
XI	60	24	84
XII	71	6	77
XIII	83	8	91
XIV	89	5	94
XV	89	5	94
XVI	86	5	91

¹ B. 49, 2753 (1916).

² B. 27, 778 (1894); J. pr. (2), 52, 210 (1895).

Il me restait donc, 1^o à étudier les conditions les plus favorables à la formation de l'amine d'Erämian, 2^o à l'identifier sûrement.

I. Préparation de la N-Benzoyl-apocincholéponyl-amine.

J'ai fait 16 essais¹ de préparation de ce corps dans lesquels, j'ai fait varier les proportions des ingrédients et surtout les conditions. Le procédé général a cependant toujours consisté à faire agir sur l'amide (1 molécule) une solution d'hypobromite de potassium (1 molécule) (dans XII seulement, de sodium) à extraire l'huile formée, par l'éther, à séparer cette huile en produits basiques et en produits neutres. Un tableau donne les résultats obtenus.

D'après l'équation générale, il faut prendre pour 1 gr. d'amide, 0,57 gr. de brome, soit 0,19 cm³ et 0,9 gr. de potasse caustique.

Je vais discuter l'effet des diverses modifications apportées et essayer d'en tirer une conclusion sur la meilleure façon de procéder.

1^o *Amide*. L'amide employée, bien cristallisée, et tout à fait blanche, était un point de départ très pur. La plupart des essais ont porté sur 1 gr. de ce corps. Lorsque j'en ai pris davantage, le rendement s'est maintenu bon. J'attribue la faiblesse de rendement de VI, VII et VIII faits respectivement sur 3 gr., 3 gr. et 2,3 gr. à d'autres causes, car XIV, XV et XVI, sur 5 gr., 1,5 gr. et 3 gr., faits quand la méthode était mieux au point, ont été satisfaisants.

2^o *Solution d'hypobromite*. J'ai employé de l'hypobromite de potassium sauf dans XI^f, où j'ai employé de l'hypobromite de sodium en quantité équivalente. Cet essai se fait remarquer par un léger fléchissement dans le rendement. Les solutions d'hypobromite étaient préparées au moment

¹ Voir tableau II.

même, en dissolvant du brome (1 mol.) goutte à goutte dans une solution de potasse caustique dans l'eau, maintenue en dessous de 0°. Dans les premiers essais (I-III et VII) j'ai pris 4 molécules de potasse caustique, quantité correspondant à la théorie; pour les autres, un excès de 25-30 % de potasse.

Hofmann recommande de dissoudre cette potasse dans 16 parties d'eau. Dans I, II, III, j'ai pris respectivement 20, 30, 20 parties d'eau dont une certaine quantité servait à dissoudre préalablement l'amide. Dans les autres essais, j'ai pris seulement 10 parties d'eau. L'amide a été alors introduite solide dans la solution d'hypobromite et, en secouant énergiquement pendant 5 minutes, elle s'y dissout en entier.

On peut remarquer que le rendement a été moins bon dans les cas où la potasse était plus diluée. L'explication en a été donnée par la constatation que l'amine est assez soluble dans l'eau et beaucoup moins dans la potasse ou la soude concentrée. A partir de IX, j'ai alcalinisé très fortement avant d'extraire à l'éther et le rendement a beaucoup augmenté.

3° *Température.* Une fois l'amide dissoute dans l'hypobromite de potassium, on chauffe doucement. Vers 50-60°, le liquide, clair au début, se trouble subitement et bientôt on voit des gouttelettes qui viennent se réunir en une huile à la surface; vers 70°, elles n'augmentent plus. Le mieux est de maintenir à 70-80° pendant 30 à 45 minutes. L'amine est beaucoup plus soluble à froid qu'à chaud et peut de nouveau disparaître par refroidissement. Elle réapparaît en alcalinisant très fort.

Dans les essais VIII et XIII, j'ai laissé couler lentement la solution d'amide dans l'hypobromite, dans une solution de potasse caustique de même concentration, maintenue à 70°. D'après les résultats, bon dans un cas, moins bon dans l'autre, cette modification semble sans effet.

4° *Extraction et séparation des produits.* L'huile jaune clair obtenue n'est pas très soluble dans l'éther. Dans une

série d'essais, j'ai d'abord extrait par l'éther, séché cette solution étherée sur de la potasse caustique solide, distillé l'éther et traité le sirop restant par de l'acide chlorhydrique $\frac{n}{1}$ en léger excès. Dans la plupart des cas il s'y dissolvait complètement, dans d'autres, il cristallisait des aiguilles incolores fondant à 118-120°, insolubles même dans beaucoup d'eau froide, solubles dans l'éther. C'était donc qu'il y avait à côté de l'amine, un corps à fonction non basique. J'extrayais alors cette solution acide par l'éther qui devait dissoudre les corps neutres, puis reprécipitais l'amine en traitant la solution aqueuse de son chlorhydrate par beaucoup de soude caustique solide et l'en extrayais par l'éther. L'amine et le corps neutre pesant ensemble autant que le premier produit brut extrait, c'était le signe qu'il n'y avait point d'autres produits que ces deux corps; pour éviter d'isoler le produit brut, j'ai adopté un autre mode d'extraction qui s'est montré aussi efficace et plus rapide: j'ai extrait le produit de la réaction de Hofmann par l'éther, secoué plusieurs fois cette solution étherée avec de l'acide chlorhydrique dilué pour lui prendre l'amine; ainsi la solution étherée ne renfermait plus que le corps neutre. D'autre part, j'ai reprécipité aussitôt l'amine par la soude caustique et l'ai extraite par l'éther.

5° *Corps neutre.* La solution étherée du corps neutre à été séchée sur du chlorure de calcium. En distillant l'éther, il restait quelques gouttes de sirop, qui se prenaient aussitôt en une masse cristalline jaunâtre. Comme je n'obtenais dans chaque essai que quelques centigrammes de ce corps, ce n'est que très longtemps après que j'en ai eu assez pour l'identifier comme benzoyl-apocincholéphone-nitrile.

Je constate seulement ici, que les essais où j'en ai obtenu le plus sont XI et V. Dans XI je savais avoir employé un excès de brome; V avait été conduit un peu différemment des autres essais: j'avais versé directement le brome sur l'amide, puis versé sur ce mélange la solution d'hydrate de potassium à 0°, enfin chauffé.

Plus tard, j'ai constaté qu'il y avait eu dans tous les essais un excès d'environ 6% de brome, parce que j'avais calculé la quantité de ce corps à prendre, en ignorant que l'amide contient 1 molécule d'eau de cristallisation. Il est donc tout naturel d'avoir obtenu chaque fois un peu de nitrile.

Je reviendrai plus loin sur ce corps.

On peut déjà tirer la conclusion que, pour avoir un rendement maximum en amine, il faut éviter tout excès de brome.

6° *Examen des eaux-mères.* J'ai encore voulu me rendre compte, s'il s'était produit partiellement une saponification du groupe benzoyle fixé à l'azote.

Dans l'essai I, j'ai donc acidulé les eaux-mères et j'en ai extrait par l'éther seulement 0,03 gr. d'aiguilles blanches identifiées comme acide benzoïque. C'est une quantité insignifiante par rapport à 1 gr. d'amide traitée dans ce cas.

2° Caractérisation de la benzoyl-apocincholéponyl-amine.

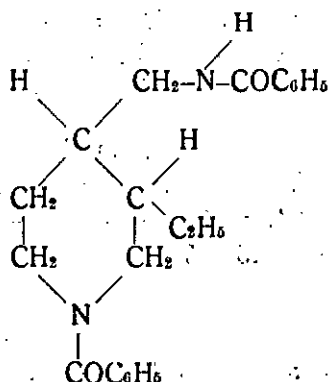
Cette amine obtenue par la méthode indiquée plus haut, se présente sous la forme d'un épais sirop jaune très pâle, qui se recouvre à l'air d'une mince pellicule. Elle est assez soluble dans l'eau froide, moins dans l'eau chaude, presque insoluble dans les alcalis très concentrés, assez soluble dans l'éther, très soluble dans l'alcool.

Même après plusieurs mois, elle n'a pas cristallisé.

Elle a pu être distillée dans le vide mercuriel sans décomposition. Elle a passé alors entre 140° et 155° pour une pression de 0-1 mm. et l'on a obtenu ainsi un liquide épais et tout à fait incolore. Il restait dans le ballon un très faible résidu brun.

Pouvoir rotatoire. Une solution de 9,8780 gr. d'amine non distillée dans 100 cm³ d'alcool absolu a produit une déviation de:

N-N-Dibenzoyl-apocincholéponyl-amine.



En secouant l'amine avec un peu d'éther, une solution de soude caustique 10% en léger excès et du chlorure de benzoyle ajouté goutte à goutte jusqu'à odeur persistante, il se forme une masse pâteuse jaunâtre, qui devient peu à peu cassante. On la broie, la lave soigneusement avec de la soude caustique diluée, puis de l'acide chlorhydrique dilué. J'ai obtenu d'abord un rendement brut de 65 %, puis dans un autre essai, de 88 %.

Je n'ai pas récupéré d'amine non transformée en quantité appréciable.

Le produit benzoylé est très soluble dans le chloroforme l'alcool, l'éther acétique, assez soluble dans le benzène, très peu soluble dans l'éther et la ligroïne; dans le benzène et la ligroïne, il cristallise mal. Il se purifie bien dans la ligroïne, mais y est si peu soluble que c'est incommodé.

J'ai finalement réussi à l'obtenir dans un mélange de chloroforme et de ligroïne, en jolis cristaux incolores fondant à 158—t59° après 3 recristallisations.

ANALYSE

I.	0,1376 gr. subst.	0,3622 gr. CO ₂	0,0941 gr. H ₂ O
II.	0,1467 > >	0,3956 > >	0,0964 > >
III.	0,1434 > >	0,3895 > >	0,0933 > >
IV.	0,1182 > >	8,9 cm ³ N	(19,5°; 728 mm.)
V.	0,1479 > >	9,65 > >	(9°; 762,8 mm.)
VI.	0,1469 > >	9,45 > >	(10°; 764,4 mm.)

Pour C₂ H₂ O₂ N₂

Calculé :	Trouvé :					
	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.
C = 75,38	C = 71,78	73,55	74,08	—	—	—
H = 7,48	C = 7,66	7,35	7,28	—	—	—
N = 8,00	N = —	—	—	8,24	7,93	7,81

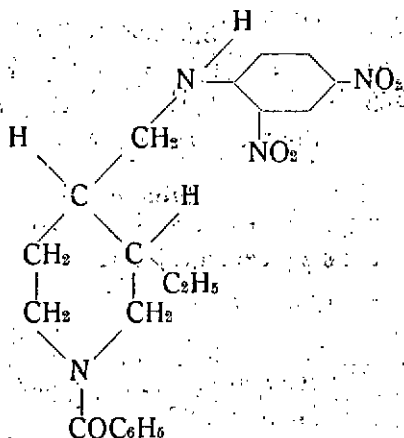
En le recristallisant encore, le pulvérisant et le chauffant au bain-marie, il a fondu à 160—161°.

ANALYSE

I.	0,1653 gr. subst.	0,4510 gr. CO ₂	0,1101 gr. H ₂ O
II.	0,1608 > >	10,85 cm ³ N	(13°; 765 mm.)
Trouvé: C = 74,41; H = 7,45; N = 8,03.			

Ce corps est très difficile à brûler. A mesure qu'on a employé des comburants plus énergiques, le pour cent de carbone, toujours trop faible, s'est rapproché du chiffre calculé.

N-benzoyl-apocincholéponyl-2-4-dinitraniline.



En laissant reposer quelques heures un mélange de 1,20 gr. d'amine, 1,10 gr. de chlorodinitrobenzène 1. 2. 4. (1 mol. + 10%), 1,10 gr. d'acétate de sodium cristallisé (1 1/2 mol. + 10%), 5 cm³ d'alcool ordinaire, il se dépose déjà sur les parois du ballon quelques cristaux jaunes du produit de condensation cherché. En chauffant 1 heure à l'ébullition, le liquide brunit et il se forme des cristaux de chlorure de sodium. On ajoute encore quelques cm³ d'alcool et laisse refroidir lentement. Au lieu de se séparer sous forme d'un sirop brun, comme cela m'est arrivé d'abord d'une solution plus concentrée, le produit de condensation cristallise joliment.

J'ai essoré, lavé à l'alcool et à l'éther, puis à l'eau. Il reste 1,42 gr. de cristaux jaunes (A)

J'ai évaporé à siccité les eaux-mères pour chasser l'alcool, (au bain-marie dans le vide), puis traité le résidu sirupeux par l'éther (C) et par l'eau (D). Il est resté une partie (B)

0,10 gr. qui s'est solidifiée et a été reconnue comme identique à A.

La solution étherée C bien lavée à l'eau et au carbonate de sodium, a laissé cristalliser par concentration encore 0,07 gr. du produit cherché.

La solution aqueuse D traitée par la soude caustique et l'éther, a rendu 0,1 gr. d'amine, correspondant à 0,16 gr. du produit de condensation.

- A. : 1,42 Le rendement brut est ainsi de 85 %.
- B. : 0,10 Ce produit de condensation est peu soluble
- C. : 0,07 dans l'éther et se laisse bien recristalliser
- D. : 0,16 dans l'alcool ordinaire.

1,75

Après deux recristallisations dans ce dissolvant, on l'obtient sous forme de fines aiguilles jaune vil fondant à 144-145°.

ANALYSE

- I. 0,1577 gr. subst. 0,3526 gr. CO₂ 0,0842 gr. H₂O
- II. 0,1547 » » 0,3450 » » 0,0816 » »
- III. 0,1491 » » 17,45 cm³ N (9°; 734,8 mm)
- IV. 0,1440 » » 16,8 » » (10°; 742,4 »)

Pour C₂₁ H₂₄ O₆ N₄

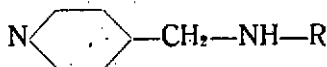
Calculé :	Trouvé :			
	I.	II.	III.	IV.
C = 61,13	C = 60,98	60,82.	—	—
H = 5,87	H = 5,98	5,90	—	—
N = 13,59	N = —	—	13,70	13,75

Par son produit benzoylé et ce dernier produit de condensation, l'amine se trouve sûrement identifiée.

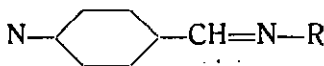
Oxydation de la

N-benzoyl-apocincholéponyl-dinitraniline.

J'ai cherché à utiliser ce corps pour préparer de nouveaux produits de désagrégation. Il renferme en effet le groupe:



On pouvait espérer que, comme dans les travaux de Sachs,¹ le chaînon serait oxydé par le permanganate en solution dans l'acétone en :



qui serait facilement scindé par les acides minéraux en aldéhyde et aniline.

L'acétone distillée plusieurs fois sur du permanganate de potassium et rectifiée sur du carbonate de sodium comme Sachs l'indique, était encore oxydée d'une façon appréciable par le permanganaté. Il en était de même d'une acétone très pure de Kahlbaum.

J'ai fait agir sur 1,25 gr. de mon composé, dissous dans 40 cm³ d'acétone, 0,32 gr. de permanganate ($\frac{2}{3}$ mol) dissous dans 30 cm³ d'acétone. A froid il ne se produit rien; à la température d'ébullition, le permanganate est très vite transformé en dioxyde de manganèse.

Après une heure, il est entièrement décoloré. Mais, après avoir filtré et distillé l'acétone, j'ai retrouvé le dérivé dinitré intact. C'est donc l'acétone qui a été oxydée.

¹ B. 34, 494 (1901).

Réduction du dérivé dinitré.

De même que la dinitrodiphénylamine se laisse facilement réduire en amino-nitro-diphénylamine, j'ai espéré que le dérivé dinitré étudié se laisserait réduire et donnerait un produit plus sensible ensuite à l'oxydation.

L'addition d'une solution bouillante de sulfure de sodium (quantité théorique) dans l'eau, à la solution bouillante du dérivé dinitré dans l'alcool, a produit aussitôt une coloration rouge sang. Par refroidissement, j'ai obtenu une masse cassante brun-rouge, amorphe, très soluble dans l'alcool, l'acétone, l'acétate d'éthyle, un peu soluble dans le benzène et l'éther.

Je n'ai pas réussi à la recristalliser.

Elle se dissout dans les acides concentrés à froid et en est reprécipitée très incomplètement par la soude caustique, le carbonate de sodium et l'ammoniaque sous forme de flocons, fondant peu nettement à 128°. Le permanganate l'oxyde instantanément à froid, mais il a été impossible d'en obtenir un produit d'oxydation ou de désagrégation donnant les réactions des aldéhydes.

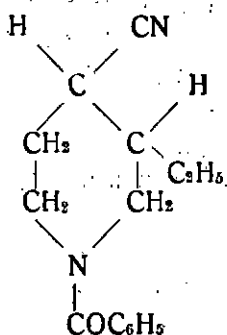
Essai d'oxydation

de la benzoyl-apocincholéponyl-amine.

Je mentionne seulement un essai d'oxydation de cette amine par le permanganate en solution acide (SO_4H_2); les premières gouttes de permanganate sont décolorées à froid; ensuite, même en ajoutant de l'acide sulfurique, le permanganate ne peut pas être transformé plus loin, qu'en dioxyde de manganèse.

La moitié de l'amine seulement a été récupérée. L'autre moitié n'a pas pu être retrouvée sous la forme d'un produit de transformation net. Il est clair qu'on aura beaucoup plus de facilité à étudier ces produits d'oxydation, quand on connaîtra mieux les acides de cette série.

V. N-benzoyl-apocincholépone-nitrile.



L'examen du corps neutre, obtenu dans la préparation de la benzoyl-apocincholéponyl-amine¹ a montré qu'il ne contenait point de brome. Très soluble dans le chloroforme, l'acétone, un peu moins dans l'éther, (qui l'extrait cependant de sa solution aqueuse), le benzène, la ligroïne, peu soluble dans l'eau bouillante, (env. 1.%) et presque insoluble dans l'eau froide, il a une tendance remarquable à cristalliser, dès qu'on a évaporé le dissolvant. Mais ces cristaux sont volontiers jaunâtres et gluants. Il se laisse assez bien purifier par recristallisation dans un mélange acétone-eau ou, encore mieux, dans l'eau bouillante, où les impuretés sont insolubles et surnagent en gouttes brunes. Par refroidissement, il cristallise en petits prismes triangulaires ou en aiguilles blanc étincelant. Quand les cristaux sont un peu moins purs, ils se groupent en curieuses arborescences.

Après plusieurs recristallisations dans l'acétone et l'eau, puis dans l'eau, ces cristaux fondaient à 120°.

¹ Pages 48 et suivantes.

ANALYSE

I. 0,1539 gr. subst. 0,4193 gr. CO₂ 0,1039 gr. H₂O

II. 0,2011 » » 19,8 cm³ N (13°; 763 mm.)

Pour C₁₆ H₁₈ ON₂

Calculé :

Trouvé :

C = 74,33

H = 7,49

N = 11,57

I.

C = 74,30

H = 7,56

N = — —

II.

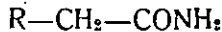
— —

— —

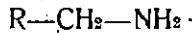
11,69

Je me trouvais donc bien en présence d'un corps ayant la formule brute du benzoyl-apocincholépone-nitrile. Il restait à voir dans quelle mesure, on pouvait influencer la formation de ce corps.

Hofmann¹ a déjà constaté que, si l'on fait agir, en présence de soude caustique, une molécule de brome sur une molécule d'amide :



on obtient l'amine correspondante :



que l'action de une molécule de brome sur 2 molécules d'amide donne naissance à une urée mixte :



que l'action de trois molécules de brome sur une molécule d'amide, produit le nitrile inférieur :



que les deux derniers corps se forment souvent à côté de l'amine et sont même prédominants pour les amides supérieures.

que même alors, le rendement en nitrile ne dépasse pas 30 %.

1. Essai de préparation d'une urée mixte.

J'ai dissous à froid $\frac{1}{2}$ molécule de brome, soit 0,19 cm³ dans 0,41 gr. de potasse caustique (un peu plus qu'un mol.)

¹ B. 17, 1406 (1884).

et 5 cm³ d'eau ; j'ai introduit dans cette solution 2 gr. d'amide solide soit 2 molécules qui ne s'y dissolvent qu'en partie même en secouant énergiquement.

En chauffant à 70°, on a deux couches : une huile légèrement jaune à la surface, une solution claire en bas. Il ne s'est produit aucun trouble.

Après une demi-heure, j'ai refroidi, extrait à l'éther. L'huile s'est prise en une masse cristalline blanchâtre que j'ai pu essorer (A). La solution étherée a été secouée avec de l'acide chlorhydrique dilué et ne pouvait contenir que les corps neutres éventuels (C). La solution dans l'acide chlorhydrique a été traitée par la soude caustique concentrée et extraite par l'éther (B).

Dans cette solution étherée (B); ont cristallisé après un jour 0,08 gr. de cristaux blancs qui ont été reconnus pour de l'amide.

Point de fusion 86—89°; mélange : 87—88°.

(A) pesait 1,70 gr. C'était aussi de l'amide non transformée.

Point de fusion 80—86°; mélange : 80—86°.

Elle a pu être transformée, dans la suite, en benzoyl-apocincholéponyl-amine.

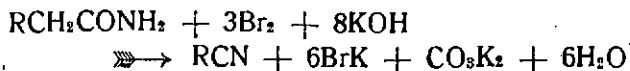
(B) était de l'amine : 0,05 gr.

(C) pesait 0,05 gr. C'était un sirop brun qui n'a pas cristallisé et semblait plutôt un mélange d'impuretés qu'un corps bien défini.

Dans ces conditions, il ne se forme donc point d'urée. L'amide reste en majeure partie non transformée.

2. Essai de préparation du nitrile inférieur.

J'ai fait trois essais à peu près dans les mêmes conditions, en me tenant aux proportions indiquées par l'équation.



Les essais ont porté sur 2 gr., 3 gr., et 3,3 gr. d'amide.

L'amide se dissout très facilement dans la solution d'hypobromite de potassium. En chauffant au bain-marie, un trouble se produit déjà vers 40°. A 60° on voit des gouttelettes oranges se réunir au fond du ballon. Il s'en dégage des bulles de gaz et elles ont l'air de subir une transformation. On chauffe encore une demi-heure de 80 à 90°. Peu à peu les gouttes montent à la surface et s'y étalent en une nappe huileuse jaune, qui se prend en une masse cristalline déjà à chaud.

Dans l'essai I, après avoir refroidi, j'ai essoré cette masse, qui fondait peu nettement à 108°, je l'ai dissoute dans du chloroforme et lavé cette solution avec de l'acide chlorhydrique, du bisulfite de sodium (qui produit une très-légère décoloration), du carbonate de sodium.

Dans les autres essais, j'ai extrait directement tout le contenu du ballon avec du chloroforme et lavé cette solution, comme dans l'essai I.

En évaporant le chloroforme, il reste un liquide sirupeux jaune foncé qui se prend rapidement en une masse cristalline plus claire.

Dans l'essai I, j'ai encore extrait des eaux-mères 0,06 gr. du même corps et 0,02—0,05 gr. d'amine. Le rendement brut du corps cristallisé a varié de 85 à 95 %.

Ce corps s'est montré en tous points identique au corps neutre obtenu dans la préparation de la benzoyl-apocincholéponyl-amine.¹ Notamment, par recristallisation dans l'eau, on obtient des prismes blanc éclatant fondant à 120°.

Point de fusion du mélange : 120°.

C'est donc le nitrile cherché.

Il est remarquable de trouver chez la benzoyl-cincholépone-amide une aussi grande netteté de propriétés, permettant suivant les conditions, d'obtenir presque exclusivement l'amine ou le nitrile, et dans chaque cas avec un rendement élevé.

¹ Voir page 57.

3. *Essai de transformation de la benzoyl-apocincholéponyl-amine en benzoyl-apocincholépone-nitrile.*

Hofmann¹ et Berg² ont préparé des dérivés bromés et chlorés des amines et ont transformé ces dérivés halogénés en nitriles, l'un par l'action de la soude caustique, l'autre, de l'éthylate de sodium :



Le risque de détacher le groupe benzoyle fixé à l'azote piperidinique de mes corps ne me laissait pas aussi libre que ces auteurs dans le choix des moyens.

J'ai suivi l'équation brute :



Essai I. — Amine : 1,95 gr. Brome : 0,85 cm³
 KOH : 1,80 gr. H₂O : 18 cm³.

J'ai versé la solution d'hypobromite sur l'amine. Il se produit peu à peu un trouble et un précipité cristallin blanchâtre, puis toute l'amine se prend en une masse blanchâtre semi-liquide. En chauffant, cette masse brunit et il semble se dégager une odeur d'isonitrile (due peut-être à des impuretés). J'ai chauffé une demi-heure à 80°, j'ai ajouté alors un peu de potasse caustique.

Par refroidissement, cette masse devient plus épaisse, mais sans cristalliser. Je l'ai dissoute dans du chloroforme, et secoué cette solution avec du sulfite acide de sodium, de l'acide chlorhydrique et du carbonate de sodium, je l'ai séchée avec du chlorure de calcium. Après avoir évaporé le chloroforme, il restait 1,53 gr. d'un sirop brun que je n'ai pas réussi à recristalliser dans l'acétone-eau ou dans d'autres dissolvants.

De la solution d'acide chlorhydrique, j'ai pu retirer 0,53 gr. d'amine.

¹ B. 16, 558. (1883) ; 17, 1920. (1884).

² A. Ch. 7, 3, 289. (1894).

Essai II. — Comme le précédent; mais j'ai dissous l'amine dans de l'éther.

Amine: 0,50 gr. Brome: 0,19 cm³
KOH: 0,50 gr. Eau: 5 cm³

J'ai secoué la solution de l'amine dans l'éther avec la solution d'hypobromite de potassium. Il se dépose alors contre les parois du ballon une masse sirupeuse blanc-laiteux. Après avoir ajouté encore environ 1 gr. de potasse, j'ai extrait par l'éther (B). J'ai secoué cette solution étherée avec de l'acide chlorhydrique dilué (A). Il se dépose de nouveau des gouttelettes blanchâtres sur les parois (C).

A) *Solution chlorhydrique*: J'en ai extrait 0,38 gr. d'amine.

B) *Solution étherée*: Elle s'est colorée en orange en la secouant avec de l'acide chlorhydrique. Après l'avoir secouée avec du carbonate de sodium et séchée sur du chlorure de calcium, elle s'est troublée pendant la nuit.

En distillant l'éther, il passe aussi du brome; résidu: sirop brun 0,22 gr.

Ce sirop est joint à la fraction C et on les fait bouillir avec de l'éthylate de sodium en excès pendant une heure. Le sirop disparaît alors et il se produit un trouble (peut-être du bromure de sodium).

J'ai alors neutralisé avec de l'acide chlorhydrique, chassé l'alcool en évaporant plusieurs fois au bain-marie. Il reste du chlorure de sodium et un peu de sirop brun, que j'ai repris dans du chloroforme. En concentrant cette solution chloroformique et y ajoutant de l'éther, il se dépose après un certain temps des gouttelettes sirupeuses, mais je n'ai pu obtenir de cristaux.

Ainsi je n'ai pu isoler de nitrile.

formé en deux points une masse cristalline qui n'a plus augmenté, même après plusieurs jours. Par contre, en ajoutant 1-2 cm³ de chloroforme et en secouant, tout a cristallisé en jolies aiguilles blanches qui fondaient très peu nettement entre 60 et 70°. Je les ai considérées comme l'amide cherchée

Essai II.

Nitrile 1 gr. Eau oxygénée 30 % : 5 cm³
Carbonate de sodium 0,1 » Température : 50-55°
Alcool 10 cm³ Durée : 2 heures.

L'eau oxygénée était ici beaucoup plus concentrée que dans l'essai I.

J'ai obtenu : 0,40 gr. de nitrile : 0,55 gr. d'amide.

Essai III. — J'ai tâché de maintenir le plus longtemps possible le nitrile en présence d'eau oxygénée. Pour cela, chaque fois que le dégagement d'oxygène avait cessé, j'ai remis une nouvelle portion d'eau oxygénée.

Nitrile 2,15 gr. Eau oxygénée 3 % . . . 36 cm³
Carbonate de sodium . 0,4 » (12 cm³ par heure)
Alcool 20 cm³ Température 50-55°, puis 80° la
Eau oxygénée 30 % . . . 6 cm³ dernière demi-heure.
(2 cm³ par 20 minutes) Durée : 3 1/2 heures.

Obtenu : Nitrile 1,20 gr. Amide 0,80 gr.

RENDEMENTS

	% nitrile transformé	% nitrile récupéré	somme
I.	32	60	92
II.	51	40	91
III.	35	56	91

Conclusions.

Le nitrile est partiellement saponifié en amide, mais les meilleures conditions sont différentes de celles où se forme l'amide supérieure.

Le nitrile non transformé peut être séparé de l'amide, grâce à l'insolubilité de celle-ci dans l'éther.

*Purification et identification de la benzoyl-
apocincholépane-amide.*

Ce corps est très soluble dans l'alcool, le chloroforme et l'acétone, un peu moins dans le benzène, assez soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éther et la ligroïne.

Il cristallise bien dans un mélange de chloroforme et d'éther et surtout dans un mélange de chloroforme et de ligroïne; on l'obtient sous forme d'aiguilles blanches parfois très fines et groupées en oursins.

Point de fusion: Après plusieurs recristallisations dans un mélange ligroïne-chloroforme et un mélange éther-chloroforme ce corps fondait nettement à 145–146°, après avoir été séché dans le vide sur du chlorure de calcium, sans avoir subi de diminution de poids notable. L'abaissement du point de fusion observé d'abord, à 60–70° était dû à des traces de dissolvant car en chauffant à 75° le corps se prenait de nouveau en une masse cristalline qui fondait alors à 143–144°.

ANALYSE

I. 0,1567 gr. subst. · 0,3960 gr. CO₂ 0,1080 gr. H₂O

II. 0,1517 » » 14 cm₃ N (17°; 756 mm.)

Pour C₁₈ H₂₀ O₂ N₂

Calculé:	Trouvé:	
	I.	II.
C = 69,18	C = 68,92	— —
H = 7,75	H = 7,71	— —
N = 10,77	N = — —	10,68

*2. Saponification totale
du benzoyl-apocincholépane-nitrile.*

Ce qui suit ne revêt que le caractère d'un essai préliminaire. Cet essai a, entr'autres, comme but de confirmer l'existence de la fonction nitrile.

J'ai fait bouillir pendant 17 heures 1 gr. de nitrile avec 6 gr. d'hydrate de baryum fraîchement recristallisé ($4\frac{1}{2}$ mol.,) 10 cm³ d'alcool et 10 cm³ d'eau.

Dès le début, j'ai pu observer un dégagement d'ammoniaque, reconnaissable à son odeur et aux vapeurs qui se produisent en présence d'acide chlorhydrique concentré. On remarque aussi une odeur de pipéridine. Au milieu de l'opération, j'ai rajouté 40 cm³ d'eau pour dissoudre l'hydrate de baryum. Quand, pour terminer, j'ai distillé la majeure partie de l'alcool, il n'y a pas eu réapparition du nitrile. J'ai précipité à chaud l'excès d'hydrate de baryum par un courant de dioxyde de carbone, filtré, précipité le reste du baryum par de l'acide sulfurique en léger excès, puis éliminé celui-ci par un peu de chlorure de baryum.

J'ai extrait l'acide benzoïque à l'éther. J'en ai trouvé 0,45 gr. La théorie en voudrait 0,50 gr.

J'ai ajouté un peu d'acide chlorhydrique pour former le chlorhydrate de l'amino-acide et évaporé plusieurs fois à sec pour éliminer l'excès d'acide chlorhydrique. Le résidu, séché dans le vide sur de la potasse caustique solide, consistait en une masse solide blanche pesant 0,78 gr. (Théoriquement 0,79 gr.). Je l'ai repris dans de l'alcool absolu et, pour éviter un mélange au cas où il y aurait eu déjà éthérification partielle, j'ai fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux sec jusqu'à saturation. Rien n'ayant cristallisé la nuit, j'ai encore fait bouillir une demi-heure, puis j'ai distillé plusieurs fois avec de l'alcool absolu pour éliminer l'excès d'acide chlorhydrique. Il m'est resté 1 gr. d'une masse solide assez propre que j'ai reprise dans très peu d'eau et traitée par de l'éther et une solution saturée de carbonate de potassium.

Cette solution éthérée, de réaction fortement alcaline, a été séchée sur du carbonate de sodium. Une fois l'éther évaporé, il restait un mélange d'une huile jaune et de cristaux, qui s'étaient formés déjà à chaud, pesant ensemble 0,36 gr.

Je n'ai pas pu chercher s'il restait de l'acide dans les eaux-mères, alcalines, l'acide phosphotungstique donnant un précipité avec les sels de potassium.

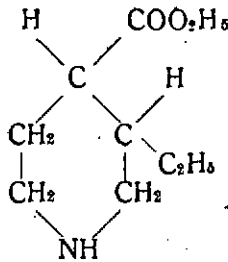
L'huile jaune et les cristaux (qui devraient être l'éther éthylique de l'apocincholénone) sont séparés le mieux possible avec de l'éther exempt d'alcool qui dissout la partie sirupeuse.

Chacune de ces fractions a été chauffée un moment avec de la potasse caustique pour saponifier l'éther qui pouvait y être, puis chauffée avec de l'hypoiodite de potassium. Dans les deux essais, on a eu une odeur très nette de iodoforme, et dans le cas de la partie liquide en outre un léger précipité de iodoforme.

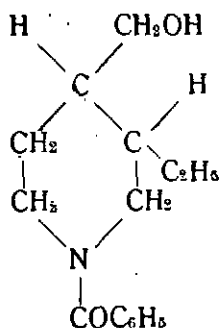
Le corps solide est soluble dans l'acide chlorhydrique dilué, avec dégagement d'un gaz (CO_2 ?)

L'huile est aussi alcaline et n'est qu'en partie soluble dans l'acide chlorhydrique. Il reste des sortes de grumeaux blanchâtres.

Ces quelques réactions, insuffisantes pour expliquer la présence des deux corps, rendent par contre très probable l'existence de l'éther éthylique d'un acide, soit de l'apocincholénone :



VII. N-Benzoyl-apocincholéponol.



En tant qu'amine primaire alicyclique, la benzoyl-apocincholéponyl-amine devrait être transformée par l'acide azoteux en alcool correspondant.

1. Action de l'acide azoteux sur la benzoyl-apocincholéponyl-amine.

J'ai dissous l'amine dans la quantité équivalente d'acide chlorhydrique normal. A cette solution refroidie à 0°, j'ai ajouté goutte à goutte la solution à environ 3-5 % d'azotite de sodium dans l'eau, aussi refroidie à 0°. En laissant reposer quelques heures, le mélange se trouble peu à peu, avec un lent dégagement gazeux. Finalement, il se dépose sur les parois du ballon un liquide épais légèrement jaune, à odeur caractéristique. Après avoir chauffé jusqu'à ce qu'il n'y ait plus aucun dégagement gazeux, refroidi, et acidulé, j'ai extrait à l'éther; puis alcalinisé fortement et extrait de nouveau à l'éther. Ces solutions sont séchées, la première sur du sulfate de sodium, la seconde sur de la potasse caustique solide.

En distillant l'éther, il reste, de la première solution, un liquide sirupeux, jaune pâle, insoluble dans les acides et dans les bases et, de la seconde, une certaine quantité d'amine non transformée. J'ai supposé que le corps neutre était l'alcool cherché, de poids moléculaire très voisin de celui de l'amine (247, resp 246); en additionnant les poids du corps neutre, et de l'amine récupérée, on constate que la perte est très faible.

J'ai fait plusieurs autres essais: dans II où j'ai pris deux molécules d'acide chlorhydrique au lieu d'une, l'amine est restée presque intacte.

Dans VI, où j'ai au contraire évité spécialement de prendre un excès d'acide, le rendement a été plus élevé que d'habitude.

Dans V, j'ai pris 3 molécules d'azotite de sodium, sans qu'il en résulte un grand changement.

J'ai constaté que, si l'on chauffait tout de suite après avoir mélangé les réactifs, le rendement n'en était guère influencé.

Dans IV, j'ai remplacé l'azotite de sodium par de l'azotite d'argent (1. molécule).

Dans VIII, j'ai ajouté, après avoir chauffé, encore 1 molécule d'azotite de sodium et une molécule d'acide chlorhydrique normal.

Dans IX, j'ai ajouté alternativement l'azotite et l'acide chlorhydrique jusqu'à concurrence de 2. molécules chacun.

J'ai enfin constaté que l'amine récupérée peut, à son tour, donner une nouvelle quantité de corps neutre, de sorte que, sans les pertes dues à la manutention, toute l'amine pourrait finir par être transformée.

Je crois que le moyen d'avoir la plus forte transformation est de faire agir l'acide azoteux en excès sur l'amine, c'est à dire alternativement neutraliser l'amine par de l'acide chlorhydrique et décomposer le chlorhydrate par de l'azotite de sodium.

RENDEMENTS

	Corps neutre	Amine récupérée	Somme	Amine traitée
I.	0,57 gr.	0,30 gr.	0,87 gr.	0,87 gr.
II.	0,06 >	1,10 >	1,16 >	1,20 >
III.	0,56 >	0,50 >	1,06 >	1,08 >
IV.	1,05 >	0,41 >	1,46 >	1,63 >
V.	0,50 >	0,48 >	0,98 >	1,05 >
VI.	1,18 >	0,51 >	1,69 >	1,69 >
VII.	1,80 >	1,50 >	3,30 >	3,50 >
VIII.	0,75 >	0,40 >	1,15 >	1,25 >
IX.	1,08 >	0,30 >	1,38 >	1,50 >

2. *Essais d'identification du produit neutre.*

Tous les essais pour faire cristalliser le corps neutre ou en préparer des dérivés analysables ont échoué.

Or, d'après les travaux de V. Meyer¹ et de Freund² l'acide azoteux transforme la propylamine et un certain nombre d'amines supérieures en alcools correspondants mais aussi en alcools isomères (alcool isopropylique); on a pu établir la présence d'un hydrocarbure non saturé (propylène); il n'a pas été possible à ces auteurs de formuler de règle générale sur ce sujet.

Or, différents indices rendent très probable l'hypothèse que le corps neutre obtenu est un mélange d'un alcool et d'un corps non saturé.

Preuve en seraient: 1° Les résultats fournis par l'analyse. 2° La façon dont il se comporte envers le chlorure de thionyle. 3° La faculté qu'il a d'additionner du brome. 4° Le fait qu'une fois le groupe benzoyle enlevé à l'azote pipéridinique, il se sépare en une fraction volatile et une autre non volatile avec la vapeur d'eau. 5° L'examen de ses produits d'oxydation.

Quelques réactions. J'ai d'abord voulu m'assurer encore

¹ B. 9, 535 (1876); 10, 130 (1877).

² B. 24, 2150, 3350 (1891).

que j'avais bien affaire à un corps neutre. J'ai donc secoué plusieurs fois sa solution dans l'éther avec de l'acide chlorhydrique et de la soude caustique dilués : La solution étherée, une fois l'éther distillé, a rendu le corps sans diminution de poids.

J'ai ensuite constaté qu'il ne donnait pas la réaction de Liebermann et que ce n'était donc pas une nitrosamine.

Enfin, il ne donnait pas les réactions des aldéhydes (miroir d'argent, fuchsine).

Dérivés cristallisés. En chauffant 0,57 gr. du corps neutre avec 0,27 gr. d'isocyanate de phényle (1 mol.) d'abord seuls puis, avec quelques cm³ d'éther absolu pour obtenir un meilleur contact, je n'ai pas pu isoler d'uréthane et n'ai obtenu que des cristaux de carbanilide fondant à 226°.

En secouant le corps neutre (0,54 gr.) avec de la soude caustique 10 % et du chlorure de benzoyle avec un peu d'éther, je n'ai obtenu qu'un liquide sirupeux (0,88 gr.) soluble dans l'éther, dont je n'ai pu séparer que quelques cristaux d'acide benzoïque.

Deux essais de condensation avec de l'acide paranitrobenzoïque, l'un, en présence d'éther et de soude caustique à 10 %, l'autre, en chauffant les deux corps seuls au bain-marie, n'ont pas donné de résultat. Dans le second cas, on a observé cependant un dégagement d'acide chlorhydrique.

Distillation

du « Corps neutre » dans le vide mercuriel.

Ce corps distille péniblement mais sans décomposition apparente. Le liquide qui passe est presque incolore, de consistance très épaisse. Le résidu brun foncé est minime. A aucun moment, il n'y a eu ébullition ; il a fallu plonger le ballon en entier dans le bain extérieur pour que le liquide passe ; sinon, l'on avait constamment une goutte incolore qui se formait au bout du thermomètre et retombait.

Essai I. — Sur 0,67 gr. il a passé 0,55 gr. entre 110° et 135° pour une pression de 1 mm.

Essai II. — Sur 1,05 gr. il a passé environ 0,35 gr. d'un liquide incolore entre 115 et 150° et environ 0,80 gr. d'un liquide légèrement jaune entre 150° et 170°, pour une pression de 0,1 mm.

Ces deux opérations se sont donc comportées comme si l'on avait affaire à un mélange. Ayant trop peu du corps de départ, je n'ai pu faire de fractionnement répété.

Les deux fractions de l'essai II ont été analysées :

ANALYSE

Fraction 115—150°

I.	0,1016 gr. subst.	0,2862 gr. CO ₂	0,0817 gr. H ₂ O
II.	0,1235 > >	0,3464 > >	0,0890 > >
III.	0,0648 > >	3,8 cm ³ N (18°; 734 mm.)	

Pour C₁₅ H₂₁ O₂ N — H₂O

Calculé :

Trouvé :

	I.	II.	III.
C = 78,6	C = 76,83	76,50	— —
H = 8,3	H = 9,00	8,06	— —
N = 6,1	N = — —	— —	6,62

Moyenne pour C : 76, 66

Fraction 150—170°

I.	0,1364 gr. subst.	0,3637 gr. CO ₂	— — —
II.	0,1233 > >	0,3332 > >	0,1007 gr. H ₂ O
III.	0,2002 > >	11,2 cm ³ N (21°; 721 mm.)	

Pour C₁₅ H₂₁ O₂ N

Calculé :

Trouvé :

C = 72,82	C = 72,74	73,70	— —
H = 8,56	H = — —	9,14	— —
N = 5,67	N = — —	— —	6,16

Moyenne pour C : 73,22

Ce corps, comme ceux de cette série, s'est montré difficile à brûler.

Si l'on examine les résultats trouvés pour le carbone, qui sont les plus réguliers, on peut supposer que la première fraction se compose surtout d'un corps non saturé dérivant de l'alcool par la perte d'une molécule d'eau et plus volatil que lui, la seconde fraction, surtout de l'alcool.

Si X = le % d'alcool dans le mélange

Y = le % de corps non saturé dans le mélange,

on peut poser :

$$X + Y = 100$$

$$\frac{78,6 Y}{100} + \frac{72,82 X}{100} = 76,66 \text{ pour la première fraction}$$

$$\text{et } \frac{78,6 Y}{100} + \frac{72,82 X}{100} = 73,22 \text{ pour la seconde fraction}$$

On aurait alors, dans la première fraction, 35,5 % et, dans la seconde, 93 % d'alcool.

Action du chlorure de thionyle sur le « corps neutre ».

Si l'on est en présence d'un alcool, le chlorure de thionyle doit le transformer en chlorure d'alcoyle.

De fait, en versant 0,60 gr. de chlorure de thionyle (un peu plus qu'un mol.) sur 1,07 gr. du corps neutre dissous dans un peu d'éther absolu, il y a aussitôt eu vive réaction. Après avoir fait bouillir 20 minutes, j'ai évaporé plusieurs fois à sec, en reprenant toujours dans de l'éther absolu, pour éliminer le chlorure de thionyle. Finalement, j'avais 0,90 gr. soluble dans l'éther et une masse sirupeuse brune, pesant 0,23 gr. insoluble dans l'éther et que j'ai éliminée. Un essai de condenser la partie soluble dans l'éther avec de la para-phénétidine n'a pas réussi.

Action du brome sur le « corps neutre ».

S'il existe dans le mélange un corps non saturé, il doit s'additionner du brome à la double liaison.

0,37 gr. du corps neutre non distillé sont dissous dans 10 cm³ de chloroforme et titrés en y laissant couler goutte à goutte une solution de brome dans du chloroforme (100 cm³ solution = 10 gr. brome). Au début, il y a décoloration instantanément à froid; 0,65 gr. de la solution de brome sont ainsi décolorés sans qu'il y ait eu virage net. J'ai comparé pour la couleur avec une autre solution du corps neutre de même concentration. Cette quantité de brome correspond à 0,093 gr. de corps non saturé. Il y aurait donc environ 25 % de corps non saturé dans le mélange.

Saponification totale du « corps neutre ».

J'ai espéré pouvoir mieux séparer le mélange, si je détachais le groupe benzoyle fixé à l'azote pipéridinique. J'ai employé pour cet essai les fractions que j'avais essayé de condenser avec du chlorure de benzoyle et de para-nitrobenzoyle pesant ensemble 2,14 gr.

Je les ai fait bouillir 2 1/2 heures avec 40 cm³ d'acide chlorhydrique 3 % sans que le liquide sirupeux se dissolve. J'ai alors saturé par de l'acide chlorhydrique gazeux et fait bouillir encore 1 1/2 heure. Il n'y avait plus qu'un liquide homogène dans lequel ont bientôt apparu des cristaux. J'ai essoré et extrait à l'éther et obtenu un mélange d'acides benzoïque et para-nitrobenzoïque, pesant ensemble 1,20 gr. J'ai séparé les deux acides en entraînant l'acide benzoïque par la vapeur d'eau. Il est resté 0,2 gr. d'acide p-nitrobenzoïque, fondant à 237°, ce qui est une preuve que le groupe alcoolique avait fixé du chlorure de l'acide p-nitrobenzoïque.

La solution acide devant renfermer les chlorhydrates des bases pipéridiques, a été évaporée à sec et a laissé un

résidu brun sirupeux soluble dans l'eau. Cette partie a été reprise par de l'eau et soumise à la distillation à la vapeur d'eau, en présence d'un excès d'hydrate de baryum recristallisé, puis chauffée encore deux heures à l'autoclave à 130-140° en présence d'un grand excès d'hydrate de baryum et, de nouveau soumise à un courant de vapeur d'eau. Il passe les deux fois un corps alcalin à odeur de pipéridine.

A. *Distillats*. Les deux distillats sont réunis, neutralisés avec de l'acide chlorhydrique. En évaporant à sec, on obtient un résidu brun, gluant, très hygroscopique. A la longue il s'y forme de jolis cristaux incolores que l'on peut bien séparer en les lavant dans de l'alcool absolu. Il y en a eu malheureusement trop peu pour une analyse :

C'est un chlorhydrate (précipité avec l'azotate d'argent) qui se volatilise à chaud sans laisser de résidu.

Vers 165-175° il noircit et n'a pas encore fondu à 200°.

B. *Le résidu* de la distillation à la vapeur d'eau a été traité par un courant d'anhydride carbonique pour éliminer l'excès d'hydrate de baryum, puis par de l'acide sulfurique pour précipiter le baryum restant sous forme de sels (chlorure).

Enfin l'acide chlorhydrique est chassé par plusieurs évaporations à sec.

Il reste un corps brun, hygroscopique, de consistance sirupeuse, insoluble dans l'éther, soluble dans l'alcool absolu. Je n'ai pu en obtenir de produit cristallisé.

Essai d'oxydation du « corps neutre ».

Si le mélange renferme un alcool, il pourrait par oxydation donner une aldéhyde.

J'ai chauffé, à 60° environ, 0,55 gr. du mélange distillé dans le vide et non fractionné, avec 0,154 gr. d'anhydride chromique (ce qui peut donner 1 atome d'oxygène) et 10 cm³ d'acide acétique.

Après 1 heure, la solution était colorée en vert intense. J'y ai ajouté 50 cm³ d'eau, neutralisé par l'hydrate de baryum et extrait par l'éther.

A. *La solution aqueuse* ne s'est trouvée renfermer qu'une quantité insignifiante d'acide benzoïque.

B. *Solution éthérée*. Une fois l'éther distillé, il restait un sirop épais, jaune pâle, pesant 0,38 gr. J'ai regardé s'il donnait les réactions des aldéhydes.

1° Avec une solution ammoniacale d'argent : léger miroir d'argent.

2° Avec la fuchsine : le sirop seul se colore en rouge.

3° Avec l'acide diazobenzènesulfonique, en présence d'amalgame de sodium : coloration orange (au lieu de carmin), semblable à celle que j'ai obtenue avec du pipéronal.

Je n'ai par contre pas réussi à obtenir de phénylhydrazone, ni d'oxime.
