

*Bibliothèque numérique*

**medic@**

**Guerbet, Marcel. - La tropine et ses dérivés. Thèse présentée au concours d'agrégation (Section de physique, chimie et toxicologie).**

**1904.**

**Paris : F. Levet**

**Cote : P30908**



**(c) Bibliothèque interuniversitaire de santé (Paris)**  
Adresse permanente : [http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/medica/cote?pharma\\_p30908x1904x07](http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/medica/cote?pharma_p30908x1904x07)

P 30908  
(1904) 7

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

THÈSE

PRÉSENTÉE AU CONCOURS D'AGRÉGATION

du 1<sup>er</sup> Février 1904

SECTION DE PHYSIQUE, CHIMIE ET TOXICOLOGIE

LA TROPINE ET SES DÉRIVÉS

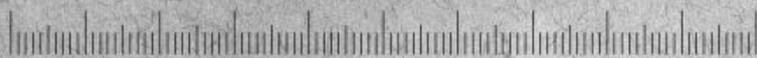
PAR

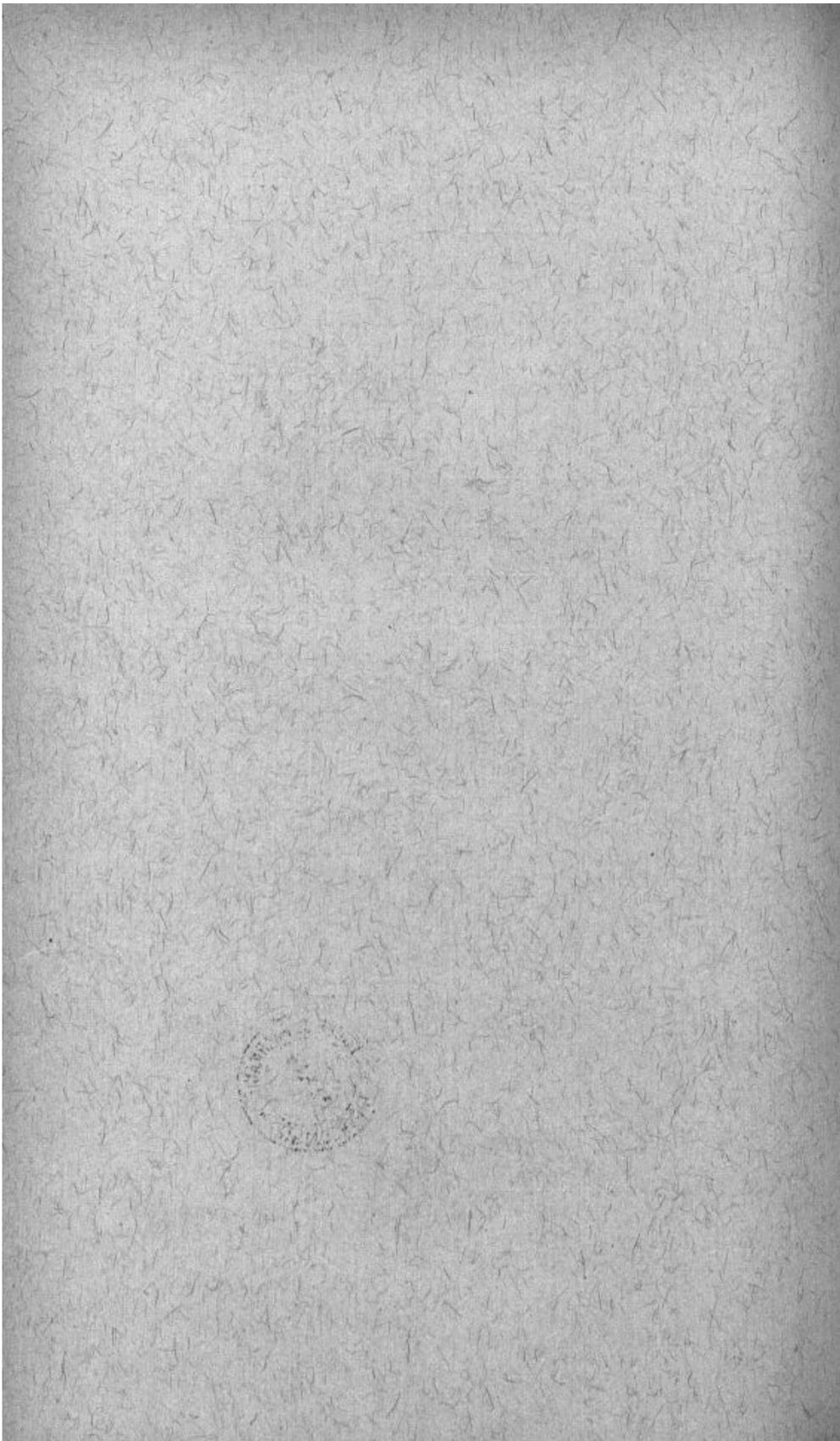
**Marcel GUERBET**

DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES  
CHEF DES TRAVAUX CHIMIQUES A L'ÉCOLE DE PHARMACIE DE PARIS  
PHARMACIEN EN CHEF DE L'HOPITAL BICHAT



PARIS  
IMPRIMERIE F. LEVÉ  
RUE CASSETTE, 17  
1904





ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

---

# THÈSE

PRÉSENTÉE AU CONCOURS D'AGRÉGATION

*du 1<sup>er</sup> Février 1904*

---

SECTION DE PHYSIQUE, CHIMIE ET TOXICOLOGIE

---

## LA TROPINE ET SES DÉRIVÉS

PAR

**Marcel GUERBET**

DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

CHEF DES TRAVAUX CHIMIQUES A L'ÉCOLE DE PHARMACIE DE PARIS

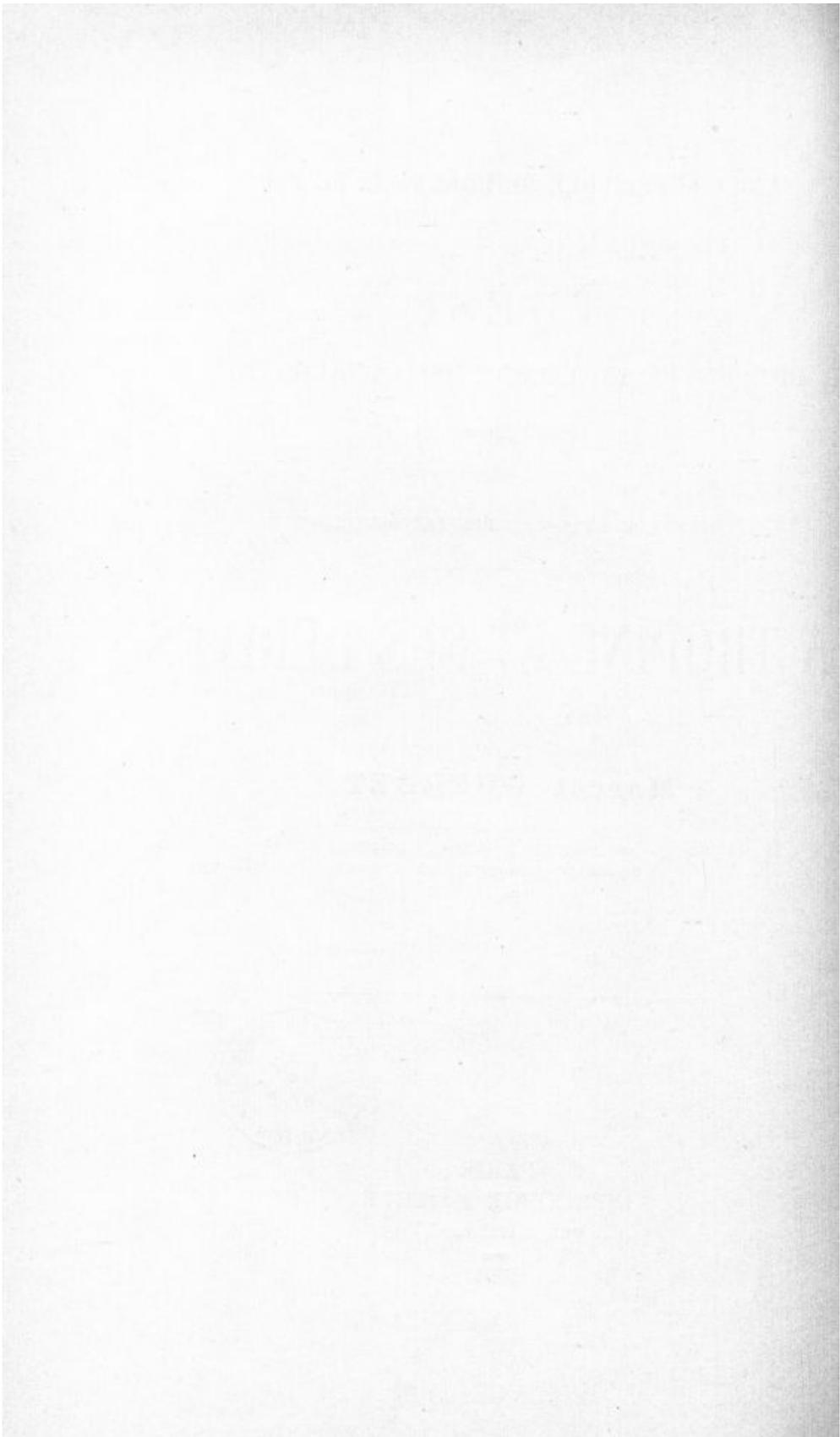
PHARMACIEN EN CHEF DE L'HOPITAL BICHAT



---

PARIS  
IMPRIMERIE F. LEVÉ  
RUE CASSETTE, 17

1904



## JUGES DU CONCOURS

---

MM. MOISSAN, *Président* ;  
JUNGFLEISCH ;  
BOUCHARDAT ;  
GAUTIER ;  
BERTHELOT ;  
MASSOL ;  
FAVREL.

## JUGES SUPPLÉANTS

---

MM. VILLIERS MORIAMÉ ;  
OUVRARD ;  
LEBEAU ;  
MOUREU.

## SECRÉTAIRE

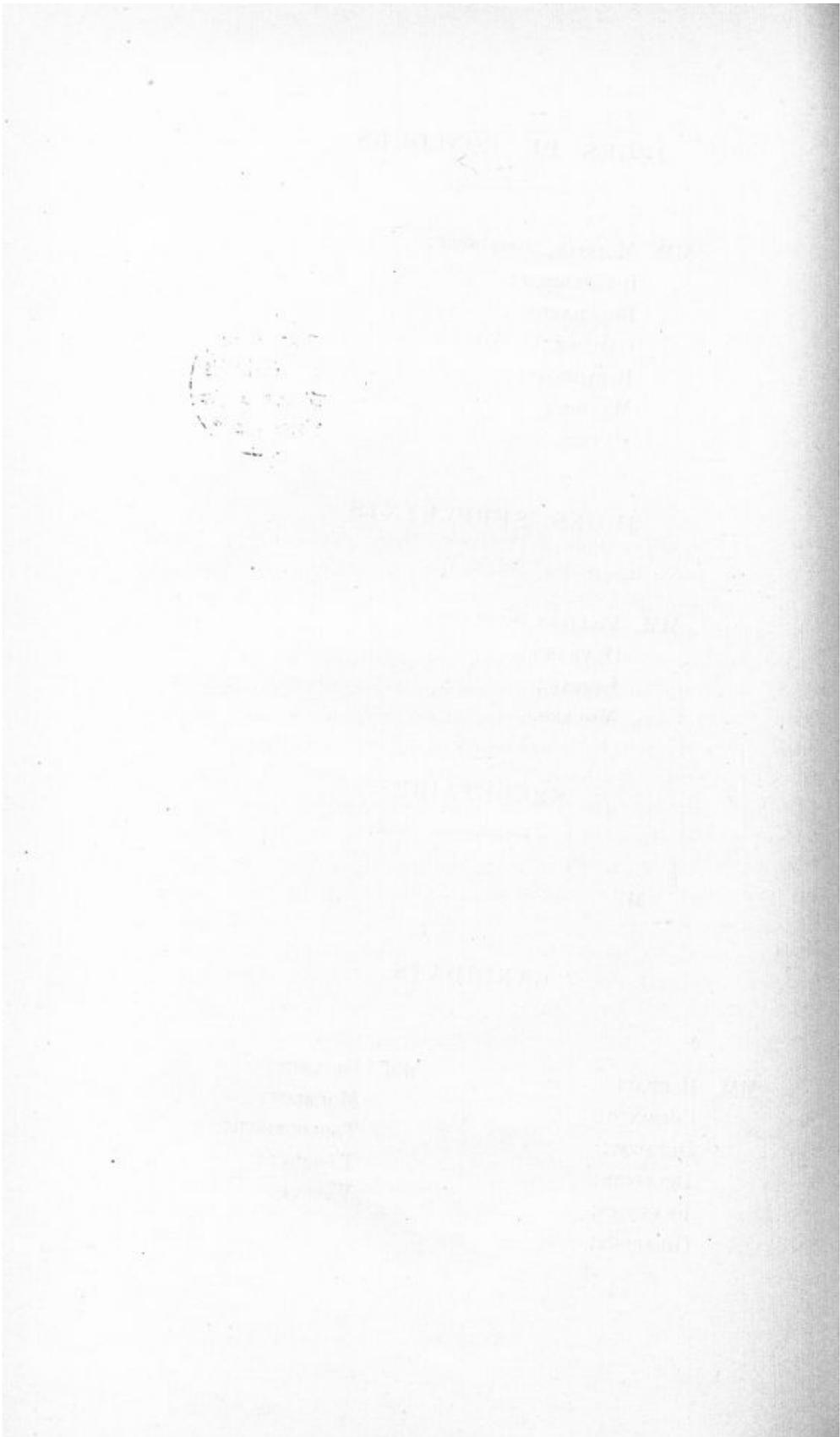
---

M.

## CANDIDATS

---

MM. BOUGAULT ;	MM. GUERBET ;
COUSIN ;	MOURLOT ;
DEFACQZ ;	TARBOURIECH ;
DELÉPINE ;	TASSILY ;
FRANÇOIS ;	VALEUR.
GIRARDET ;	



## INTRODUCTION

---



Jusqu'aux publications de Wurtz en 1848, on n'avait aucune idée de la constitution des alcaloïdes; on connaissait seulement la composition chimique de beaucoup d'entre eux et l'on savait qu'ils possèdent des propriétés alcalines. La découverte par ce savant, des alcalis artificiels les fit envisager comme des ammoniaques composées, pouvant renfermer des radicaux oxygénés ou dépourvus d'oxygène et fit naître l'espoir d'arriver à la connaissance de leur constitution et peut-être de leur synthèse.

En fait, on remarqua que la plupart des alcaloïdes se comportent comme des amines tertiaires; et, plus tard, la découverte et l'étude de la pyridine et de la quinoléine, composés qui prennent souvent naissance dans leur décomposition pyrogénée, accrut encore ces espérances. Celles-ci furent bientôt satisfaites en partie par les synthèses totales de la conicine (Ladenburg, 1886), de la trigonelline (Hantzsch, Jahns, 1886), de l'arécaïdine et de l'arécaline (Jahns, 1891), puis par celle du pipérin (Ruegheimer, 1882; Ladenburg et Scholtz, 1894).

Enfin, en 1902, Willstaetter parvint à effectuer la synthèse totale de la tropine, base oxygénée que l'on connaissait depuis longtemps comme un produit du dédoublement des alcaloïdes les plus importants des solanées : l'atropine, l'hyoscyamine, la belladonine, l'apoatropine. On savait aussi reconstituer ces alcaloïdes au moyen de ce composé : les

travaux de Willstaetter transforment donc en synthèses totales les synthèses partielles de ces alcaloïdes.

La plupart des alcaloïdes de la coca et en particulier le plus important d'entre eux, la cocaïne, donnent le même produit de dédoublement, l'ecgonine et l'on sait depuis longtemps remonter de ce composé aux alcaloïdes eux-mêmes. Or, nous verrons que l'ecgonine est un dérivé carboxylé de la tropine et que Willstaetter est arrivé à l'obtenir à partir de cette base. La synthèse totale des alcaloïdes de la coca se trouve donc aussi réalisée, et le moment semble venu de résumer ces importants travaux. Ce sera l'objet du présent mémoire.

La réalisation de la synthèse et la connaissance de la constitution des alcaloïdes dérivés de la tropine ont été utiles, non pas seulement à la chimie pure, mais aussi à l'industrie chimique, à la pharmacie et à la physiologie. Nous verrons en effet que l'industrie doit à Einhorn et à Liebermann une méthode permettant de transformer en cocaïne la totalité de l'ecgonine que renferme la coca à l'état d'alcaloïdes du même groupe et de faire produire ainsi à la plante beaucoup plus de cocaïne qu'elle n'en contient réellement.

La connaissance de la constitution de l'atropine et de la cocaïne a conduit, de plus, les savants à préparer des succédanés de ces alcaloïdes possédant des propriétés physiologiques plus avantageuses ou qui, de structure analogue mais plus simple, sont plus faciles à obtenir que les alcaloïdes eux-mêmes. Dans bien des cas, par exemple, l'atropine peut être remplacée par l'euphtalmine de Harries ou par l'homatropine de Ladenburg moins toxique et dont l'action mydriatique est beaucoup moins durable. C'est ainsi encore que la cocaïne a trouvé des concurrents dans les eucaïnes de Merling et de Harries.

Enfin nous verrons que le rapprochement des formules de constitution de l'hygrine, de la tropacocaïne et de la cocaïne, que l'on rencontre tous trois dans la coca, jette quelque lumière sur la suite des réactions réalisant dans la plante la synthèse de ce dernier alcaloïde.

**Ordre adopté.** — Nous étudierons d'abord la tropine, base

de la synthèse de ces alcaloïdes. Nous ferons pour cela, au *Chapitre I<sup>er</sup>*, l'historique de l'atropine, qui se confond avec celui de la base tropine, puis au *Chapitre II* nous établirons la formule de constitution de cette base en nous servant des faits énumérés au chapitre précédent. Nous y donnerons aussi la nomenclature des dérivés de la tropine.

Pour arriver à connaître suffisamment la constitution d'un alcaloïde dont on veut réaliser la synthèse, il est d'abord nécessaire de faire en quelque sorte la dissection de sa molécule et d'étudier à part, chacun des produits de cette opération. Nous l'effectuerons dans le *Chapitre III* sous la désignation « échelle d'analyse », puis nous ferons en sens inverse « l'échelle de synthèse ». La formule de constitution de la tropine établie précédemment nous sera alors d'un grand secours pour l'exposition des faits : nous verrons qu'elle s'y applique exactement.

Nous étudierons ensuite dans le *Chapitre IV* les nombreux composés qui ont permis d'arriver à la synthèse de la tropine, en suivant l'ordre même de celle-ci; nous arriverons ainsi à la tropine elle-même, puis aux dérivés de cette base, qui n'ont pas concouru à la synthèse. Ceux-ci seront étudiés dans le *Chapitre V*.

Le *Chapitre VI* renfermera les tropéines naturelles (atropine, hyoscyamine, apoatropine et leurs isomères) et les tropéines artificielles.

Les chapitres suivants seront réservés à l'étude de l'ecgonine et de ses dérivés (*Chapitre VII*), des cocaïnes (*Chapitre VIII*) et de l'hygrine (*Chapitre IX*).

Enfin, dans le *Chapitre X*, nous étudierons les relations entre la constitution des dérivés de la tropine et leurs propriétés physiologiques.

ABBREVIATIONS :

- A..... *Annales de Chimie et de Physique.*
- A. L. *Liebig's Annalen der Chemie.*
- B..... *Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft.*
- G. I. *Gazzetta chimica italiana.*

*J. C. Journal für praktische Chemie.*

*J. P. Journal de Pharmacie et de Chimie.*

*C. R. Comptes rendus de l'Académie des sciences.*

*Bull. Bulletin de la Société chimique de Paris.*



## CHAPITRE PREMIER

### Historique.

L'atropine fut découverte en 1831 par Mein, pharmacien à Neustadt-Goeders (1), dans la racine de *Datura stramonium*, et presque simultanément et indépendamment par Geiger et Hesse (2) dans la belladone (bien que la publication des travaux de Mein soit postérieure à celle des recherches de Geiger et Hesse, les auteurs s'accordent à lui attribuer la priorité). Liebig (3) soumit le nouveau corps à la méthode d'analyse des composés organiques, qu'il venait de publier, et en fixa la formule  $C^{17}H^{23}AzO^3$ . Plus tard (4), Planta l'étudia, puis émit l'opinion, admise aujourd'hui après bien des controverses (5), qu'il est identique à la daturine extraite par Brandes (6) des semences de datura.

Après que Pfeiffer (7) eut obtenu de l'acide benzoïque et de l'aldéhyde benzoïque en partant de l'atropine, Kraut (8) et Lossen (9) montrèrent que cet alcaloïde, chauffé à 60° avec de l'eau de baryte ou à 130° avec de l'acide chlorhydrique, se dédouble en une base oxygénée, la *tropine*, et en un acide dont la nature varie avec le réactif employé : sous l'action de

(1) *A. L.*, 6, 67 (1833).

(2) *Ibid.*, 5, 43; 6, 44 et 7, 269.

(3) *A. L.*, 6, 66 (1833).

(4) *Ibid.*, 74, 245 (1850).

(5) PESCI, *G. I.*, 12, 59 (1882); SCHMIDT, *B.*, 13, 370 (1880); *A. L.*, 208, 196 (1881);  
LADENBURG, *B.*, 13, 909 (1880); PÖHL, *J. P.* (IV), 28, 72.

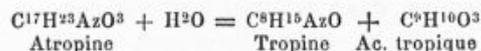
(6) *J. P.* (I), 6, 47.

(7) *A. L.*, 128, 273.

(8) *A. L.*, 128, 280 (1863); 133, 87 (1865); 148, 276 (1868).

(9) *A. L.*, 131, 43 (1864); 138, 230 (1866).

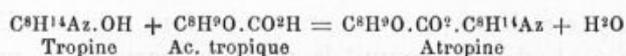
l'acide chlorhydrique, il se produit par simple hydrolyse de la *tropine* et de l'*acide tropique* (Lossen); avec la baryte, au



lieu de l'*acide tropique*, on obtient l'*acide atropique*, qui n'en diffère que par les éléments de l'eau.



Plus tard, Ladenburg (1) découvrit la nature du lien qui unit l'acide tropique à la tropine : il réussit, en effet, à transformer en atropine le tropate de tropine en le chauffant pendant longtemps au bain-marie avec un peu d'acide chlorhydrique, réactif constamment employé dans nos laboratoires à effectuer l'union d'un acide et d'un alcool pour former un éther.



Cette réaction réalisait pour la première fois la synthèse partielle d'un alcaloïde naturel, et comme, d'autre part, on arriva bientôt à préparer de toutes pièces l'acide tropique, la synthèse totale de l'atropine ne semblait plus loin d'être effectuée. Elle ne le fut cependant, comme nous le verrons dans la suite, que tout dernièrement par Willstaetter, après que de nombreux travaux analytiques en eussent ouvert la voie.

Pfeiffer (2) avait obtenu de l'acide benzoïque en oxydant l'atropine par l'acide chromique. Kraut montra que la fusion de l'acide tropique avec la potasse solide donne l'acide phénylacétique  $\text{C}^6\text{H}^5\text{-CH}^2\text{-CO}^2\text{H}$  et l'acide formique  $\text{H-CO}^2\text{H}$ ; il en conclut que l'acide tropique devait être l'acide  $\alpha$ -phénylhydricrylique  $\text{CH}^2\text{OH-CH}(\text{C}^6\text{H}^5)\text{-CO}^2\text{H}$  et cette hypothèse fut confirmée bientôt par la synthèse qu'en firent Ladenburg et Rugheimer (3), puis Spiegel (4).

(1) *B.*, 12, 941 (1879); 13, 104 (1880); *A. L.*, 217, 78 (1883),

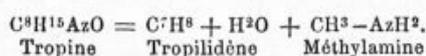
(2) *Loc. cit.*, 7.

(3) *B.*, 13, 373 et 2041 (1880).

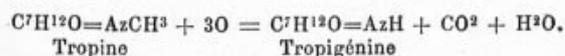
(4) *B.*, 14, 1352 (1881).

Il ne restait plus à réaliser que la synthèse de la tropine. De même que Kraut avait obtenu cette base en dédoublant l'atropine par l'eau de baryte, de même Ladenburg (1) l'obtint dans le dédoublement de l'hyoscyamine et Merling (2) dans celui de la belladonine. L'importance de ce composé apparaissait donc considérable et les chimistes s'attachèrent avec ardeur à en déterminer la constitution.

Ladenburg (3) montra d'abord que la tropine est une amine tertiaire, puisqu'elle ne peut réagir qu'une seule fois sur l'iodure de méthyle en donnant un iodure d'ammonium, fait que Kraut (4) avait déjà observé sans en tirer de conclusion (à son époque, Hoffmann n'avait pas encore publié ses travaux sur les amines). Puis Ladenburg (5) observa la formation de méthylamine et d'un carbure, le *tropilidène* C<sup>7</sup>H<sup>8</sup>, dans la distillation de la tropine en présence de chaux vive :



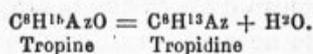
Il en conclut que la tropine renferme un groupe méthyle directement lié à l'azote, hypothèse qui expliquait aussi la réaction suivante due à Merling (6) : la tropine, oxydée en liqueur alcaline par le permanganate de potassium, donne une base secondaire, la *tropigénine*, en même temps qu'il se produit de l'acide carbonique et de l'eau, provenant évidemment de l'oxydation du groupe méthyle, qui faisait de la tropine un alcali tertiaire.



Puisque la tropine était un alcali tertiaire, sa combinaison avec l'acide tropique, pour donner l'atropine, ne pouvait se faire par l'atome d'azote, et Ladenburg en conclut que cet alcaloïde était l'éther tropique de la tropine. Il prépara alors un grand nombre d'éthers analogues qu'il nomma des *tro-*

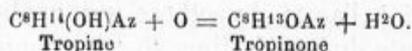
- (1) *A. L.*, 206, 292 (1881).  
 (2) *B.*, 17, 381 (1884); LADENBURG et ROTH, *ibid.*, 17, 152.  
 (3) *A. L.*, 217, 74 (1883).  
 (4) *A. L.*, 133, 91 (1865).  
 (5) *A. L.*, 217, 115.  
 (6) *A. L.*, 216, 340 (1883).

*péines*. La présence d'une fonction alcool dans la tropine était d'ailleurs confirmée par d'autres faits. Chauffée à 165° avec un mélange d'acide sulfurique concentré et d'acide acétique, elle perd, en effet, une molécule d'eau pour donner la *tropidine* (1), composé renfermant une liaison éthylénique, puisqu'il fixe directement une molécule de brome ou une molécule d'acide chlorhydrique (2).

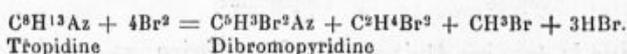


Inversement, en faisant réagir à basse température l'acide bromhydrique sur la tropidine, Ladenburg obtint la tropine, à l'état impur, comme Willstaetter (3) l'a montré plus tard.

Après la découverte de toutes ces transformations, il ne pouvait plus y avoir de doute sur la fonction alcool de la tropine ; Willstaetter (4), puis Ciamician et Silber (5), en l'oxydant par l'acide chromique, obtinrent alors une acétone, la *tropinone*, démontrant ainsi que la tropine est un alcool secondaire.



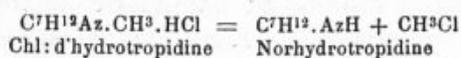
Une observation faite depuis longtemps par Ladenburg (6) prouvait que la tropine devait être considérée comme un dérivé de la pyridine. En chauffant, en effet, à 165° la tropidine avec un grand excès de brome, ce savant obtint la dibromopyridine  $\text{C}^8\text{H}^3\text{Br}^2\text{Az}$  que Hoffmann (7) avait obtenue auparavant en traitant de la même manière la pipéridine.



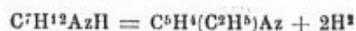
Ladenburg (8) transforma encore d'une autre manière la tropine en un dérivé de la pyridine : l'éther iodhydrique de

(1) LADENBURG, *B.*, 42, 944 (1879); *A. L.*, 246, 117.  
 (2) EINHORN, *B.*, 23, 2893 (1890).  
 (3) *B.*, 23, 1780, 2225 (1890).  
 (4) *B.*, 29, 393 (1896).  
 (5) *B.*, 29, 490 (1896).  
 (6) *A. L.*, 247, 144 (1883).  
 (7) *B.*, 42, 983 (1879).  
 (8) *B.*, 20, 1667 (1887).

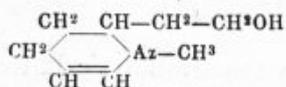
la tropine  $C^8H^{14}IAz$  donne par réduction l'*hydrotropidine*  $C^8H^{16}Az$ , dont le chlorhydrate, soumis à la distillation sèche, perd un groupe méthyle et donne la *norhydrotropidine*; or cette base distillée sur la poudre de zinc,



donne naissance à l'*éthylpyridine*  $\alpha$ .

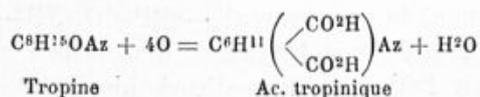


Aussi Ladenburg attribua-t-il à la tropine la constitution d'une *n*-méthyltétrahydro- $\alpha$ -éthylpyridylalcamine, et fonda sur cette formule

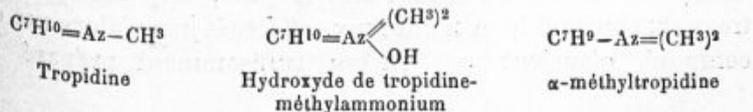


ses essais de synthèse, dont il publia les résultats pendant les années 1889-1893, dans ses communications sur « la synthèse des bases pyridiques et pipéridiques contenant de l'oxygène (1) ».

Toutefois cette formule ne permettait pas de comprendre la formation d'un acide bibasique, l'*acide tropinique*, obtenu par Merling (2) dans l'oxydation de la tropine; c'est alors que ce savant (3) montra

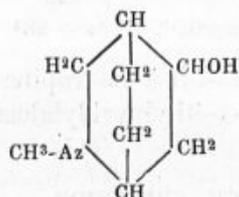


que l'hydroxyde de tropidine méthylammonium se dédouble nettement en eau et  $\alpha$ -méthyltropidine, lorsqu'on fait bouillir sa solution aqueuse :



(1) B., 22, 2583; 24, 1619; 26, 1060.  
 (2) A., 216, 348 (1883).  
 (3) B., 24, 3108, 2121, 3114; LADENBURG, A. L., 217, 133.

Cette dernière base put d'ailleurs être transformée par une série de réactions régulières, qui seront exposées plus loin, en un carbure, le *tropilidène*  $C^7H^8$ , dont Merling fit un méthylène-dihydrobenzène, parce que le bromure qu'il donne en fixant le brome  $C^7H^8Br^2$ , chauffé au bain-marie, se transforme en *bromure de benzyle*  $C^8H^2-CH^2Br$ . Il attribua alors à la tropine la formule suivante, qui fut adoptée par presque tous les chimistes.



Tropine suivant Merling.

La question de la constitution de la tropine resta dès lors stationnaire jusqu'à l'année 1897 où Willstaetter (1) observa que la tropinone formée dans l'oxydation de la tropine se comporte, dans ses réactions, comme les composés qui renferment le groupement  $-CH^2-CO-CH^2-$  : par exemple, elle peut se condenser avec deux molécules d'aldéhyde benzoïque comme la cyclopentanone ou la cycloheptanone (2); bien plus, elle réagit avec deux molécules d'éther nitreux en donnant un dérivé diisonitrosé; elle se condense avec deux molécules d'éther oxalique, réactions caractéristiques des composés renfermant le groupement  $-CH^2-CO-CH^2-$  (3); enfin elle se combine à deux molécules de diazobenzol, absolument comme le fait l'éther acétone-dicarbonique (4)  $CO^2H-CH^2-CO-CH^2-CO^2H$ .

Après que Willstaetter eut ainsi reconnu l'insuffisance de la formule de Merling à expliquer les réactions de la tropinone, acétone correspondant à la tropine, il jugea que les travaux, pourtant bien nombreux, effectués jusqu'alors sur ce composé, n'avaient pas encore suffisamment préparé le

(1) *B.*, 30, 731, 2679 (1897).

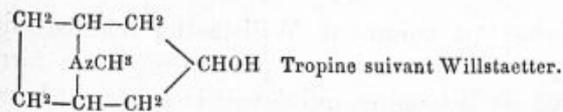
(2) WALLACH, *B.*, 29, 1595, 2955 (1896); VORLAENDER et HOBOM, *B.*, 29, 1836.

(3) CLAISEN, *B.*, 20, 636, 2188 (1887); 22, 526 (1889); *A. L.*, 274, 71 (1890); 24, 111 (1891).

(4) PECHMANN, JANNISCH et VANINO, *B.*, 24, 3255; 25, 3190; 27, 219.

chemin de la synthèse de cette base et, avant de tenter celle-ci, il reprit les recherches analytiques. Ce savant réussit alors à transformer l'acide tropinique en acide pimélique (1)  $\text{CO}^2\text{H}-(\text{CH}^2)^5-\text{CO}^2\text{H}$ , puis la tropidine, qui dérive de la tropine par déshydratation, en un carbure cyclique à sept atomes de carbone, le *cycloheptatriène* (2); il en conclut que le noyau de la tropine comprend sept atomes de carbone.

Comme, d'autre part, les recherches de Ladenburg avaient démontré dans la tropine la présence du noyau de la pyridine, il lui attribua la formule suivante, admise aujourd'hui par tous les chimistes :



Cette formule de constitution est d'ailleurs maintenant vérifiée par la synthèse de la tropine que Willstaetter a effectuée en passant par son isomère la  $\psi$ -tropine (3). Nous aurons dans la suite l'occasion de décrire en détail ses expériences.

Tous ces travaux aboutissent en somme à la synthèse totale des alcaloïdes des solanées : atropine, atropamine, belladonine, hyoscyamine, et aussi à celle de la tropacocaïne, alcaloïde des feuilles de coca qui doit être envisagé comme l'éther benzoïque d'un isomère de la tropine, la  $\psi$ -tropine (4).

(1) *B.*, 31, 1535 (1898).

(2) *A. L.*, 347, 267 (1901).

(3) *B.*, 34, 3167; 35, 1870.

(4) *LIEBERMANN, B.*, 24, 2336, 2387.

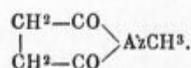
## CHAPITRE II

### I. — CONSTITUTION DE LA TROPINE

Nous avons vu comment Willstaetter déduisit des faits observés par ses devanciers et par lui-même la formule de constitution de la tropine, qui devait le guider et le conduire enfin jusqu'à la synthèse totale de ce composé fondamental.

Nous allons bientôt exposer cette synthèse ; mais auparavant, nous pouvons montrer que l'on peut arriver rapidement à établir la formule de constitution de la tropine en tenant compte exclusivement des faits analytiques déjà décrits et de ceux que vient de publier Willstaetter (1).

1° *La tropine renferme le noyau du pyrrol.* — On sait depuis longtemps (2) que la tropine  $C^8H^{15}AzO$ , oxydée par l'acide chromique, donne de l'acide tropinique  $C^8H^{13}AzO^2$  et de l'acide ecgonique  $C^7H^{11}AzO^2$ . Willstaetter (*loc. cit.*) a poursuivi l'oxydation de ces acides par le mélange chromique et il est arrivé à les transformer en un dérivé du pyrrol, la *n*-méthylpyrrolidone ou *n*-méthylsuccinimide.



2° *La tropine renferme le noyau de la pyridine*, ainsi que nous l'avons vu précédemment. (Ladenburg.)

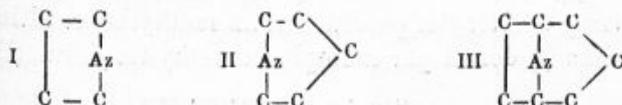
3° *La tropine est un alcali tertiaire et son atome d'azote est lié à un groupement méthyle.* Ces faits déjà cités ont été établis comme le précédent par M. Ladenburg (*loc. cit.*).

(1) *Berichte der deutsch. pharmaceut. Gesellschaft*, 1903, p. 64.

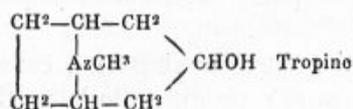
(2) MERLING, *A. L.*, 216, 329 (1883); LIEBERMANN, *B.*, 23, 2518 et 24, 606.

4° La tropine est un alcool secondaire et renferme le groupement  $\text{—CH}^2\text{—CHOH—CH}^2\text{—}$ , ainsi qu'il ressort des expériences de Ciamician et Silber et de Willstaetter (*loc. cit.*).

Ces quatre ordres de faits permettent d'arriver rapidement à la constitution de la tropine : ils démontrent que cette base renferme à la fois le noyau du pyrrol (I) et le noyau de la pyridine (II) ; comme sa formule ne comporte qu'un seul atome d'azote, celui-ci doit être commun à ces deux noyaux. Mais la tropine est un alcali tertiaire et son atome d'azote est lié à un groupement  $\text{CH}^3$ , cet atome ne peut donc servir de liaison entre les deux noyaux et ceux-ci sont nécessairement réunis l'un à l'autre par deux atomes de carbone suivant le schéma (III).



Il ne peut y avoir d'ambiguïté pour la position du groupement  $\text{CH}^2\text{—CHOH—CH}^2$  et la formule de la tropine est nécessairement la suivante :



## II. — NOMENCLATURE

Les dérivés de la tropine sont très nombreux et leur noyau est tantôt bicyclique comme dans la tropine, la tropidine, l'hydrotropidine, etc., tantôt monocyclique comme dans les méthyltropidines, la méthylhydrotropidine, etc. Aussi, une nomenclature rationnelle de ces dérivés est-elle difficile à établir.

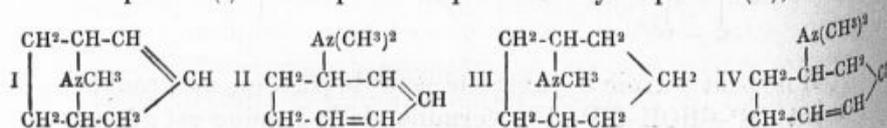
Ciamician et Silber (1) sont les premiers qui l'aient tenté ; mais leur essai est tombé rapidement dans l'oubli. Pour

(1) *B.*, 29, 482 (1896).

désigner les dérivés à noyau bicyclique, Willstaetter (1) a proposé plus tard une nomenclature analogue à celles employées pour les carbures terpéniques. Par analogie avec le menthane, le terpane ou le camphane, il nomma tropane l'hydrotropidine, qui est le terme saturé de la série et il en dérivait les autres noms de la manière habituelle :

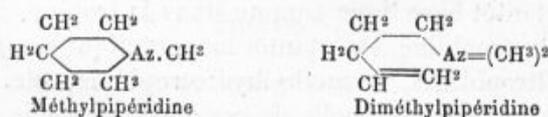
L'hydrotropidine  $C^8H^{15}Az$  devient le tropane  
 La tropidine  $C^8H^{13}Az$  devient le tropène  
 La tropine  $C^8H^{14}Az(OH)$  devient le tropanol  
 La tropinone  $C^8H^{13}AzO$  devient la tropanone  
 La norhydrotropidine  $C^7H^{13}Az$  devient le nortropane  
 La tropigénine  $C^7H^{12}Az(OH)$  devient le nortropanol, etc.

La plupart de ces composés donnent par « méthylation ultime (2) » des bases monocycliques que l'on désigne par des noms dérivés des précédents. La méthylation ultime de la tropidine (I) donne par exemple la méthyltropidine (II),



celle de l'hydrotropidine ou tropane (III) donne le méthyltropane (IV), etc.

Ces désignations sont analogues à celles qui servent dans la nomenclature des produits de la méthylation ultime des pipéridines et pyrrolidines ; elles proviennent de ce que l'on a considéré longtemps avec Hoffmann la diméthylpipéridine comme un homologue de la méthylpipéridine, alors qu'en réalité la première dérive de la seconde par ouverture de sa chaîne.



Ces désignations sont assez impropres, car elles ne tiennent aucun compte des constitutions différentes que présentent le

(1) *B.*, 30, 2692 (1897).

(2) Nous verrons au chapitre III ce que signifie cette expression.

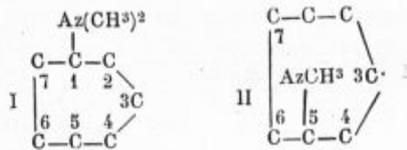
dérivé et son générateur : le noyau de la tropidine est en effet bicyclique, celui de la méthyltropidine est monocyclique, la première n'a qu'une double liaison, la seconde en a deux.

Pour éviter la confusion qui en résulte et qui pourrait faire prendre, par exemple, la méthyltropidine pour un homologue de la tropidine, Willstaetter a proposé d'adjoindre à son nom le préfixe *dés*. La désméthyltropidine provient en effet de la destruction partielle du noyau de la tropidine.

Dans la suite, nous emploierons cependant de préférence les noms choisis par les auteurs pour désigner les corps qu'ils ont découverts. Il suffira, pour éviter toute confusion, de se rappeler que les méthyltropine, méthyltropidine, méthyltropane, etc., ne sont pas des homologues des tropine, tropidine, tropane, etc., et que leur noyau ne comporte qu'une seule chaîne fermée.

Nous ferons suivre le nom de chaque composé de ses synonymes en indiquant par le signe [ ] celui de la nomenclature de Genève.

Pour préciser la position des doubles liaisons ou des substituants dans les dérivés de la tropine on peut numéroter les atomes de carbone du noyau en commençant par celui qui est lié à l'atome d'azote. Les dérivés monocycliques répondront au premier schéma; les dérivés, bicycliques au deuxième.



Les bases tropiques monocycliques possèdent toutes au moins une double liaison et peuvent, par conséquent, présenter de nombreux isomères.

On emploiera pour les distinguer les mêmes signes conventionnels que Baeyer a proposés pour les dérivés hydroaromatiques non saturés : on fera précéder le nom du composé de la lettre  $\Delta$  accompagnée, suivant les cas, de deux

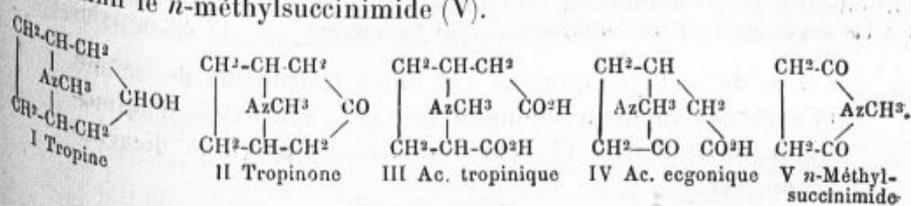


## CHAPITRE III

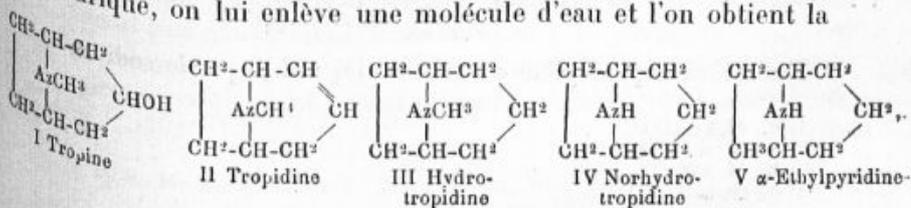
### I. — ÉCHELLE D'ANALYSE DE LA TROPINE

La formule de constitution que nous venons d'établir pour la tropine s'applique exactement à toutes les réactions analytiques de cette base et permet, comme nous allons le montrer, d'expliquer avec la plus grande facilité tous les faits mentionnés brièvement au chapitre I<sup>er</sup>.

1<sup>o</sup> *Passage de la tropine au n-méthylsuccinimide.* — L'oxydation par l'acide chromique permet de passer régulièrement, degré par degré, de la tropine (I) au n-méthylsuccinimide ou n-méthylpyrrolidone : elle donne successivement la tropinone (II), les acides tropinique (III) et ecgonique (IV) enfin le n-méthylsuccinimide (V).



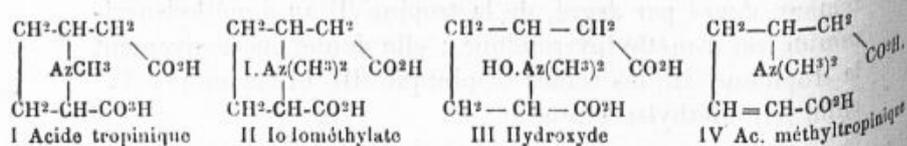
2<sup>o</sup> *Transformation de la tropine en α-éthylpyridine.* — Cette transformation est due à Ladenburg. Chauffe-t-on la tropine (I) avec un mélange d'acide acétique et d'acide sulfurique, on lui enlève une molécule d'eau et l'on obtient la



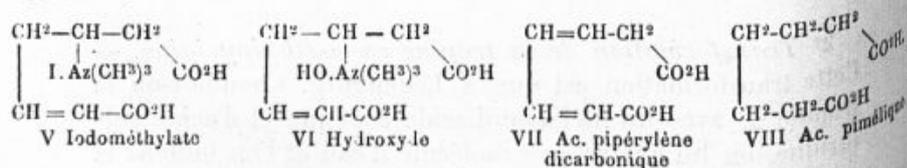
tropidine (1) que la réduction par le zinc et l'acide chlorhydrique transforme en hydrotropidine (III). Le chlorhydrate de cette base, chauffé dans un courant d'acide chlorhydrique gazeux, perd du chlorure de méthyle et donne la norhydrotropidine (IV); enfin celle-ci, distillée sur la poudre de zinc, ouvre sa chaîne et se transforme en (V)  $\alpha$ -éthylpyridine (2).

3° *Transformation de la tropine en acide pimélique.* — L'acide tropinique possède une chaîne fermée renfermant un atome d'azote; pour la rompre, Willstaetter s'est servi de la méthode qui avait permis à Hoffmann (3) et à Ladenburg (4) de passer de la pipéridine au pentadiène, carbure diéthylique.

L'acide tropinique (I) sous forme d'éther méthylique, traité par l'iodure de méthyle, donne un iodométhylate (II) comme le ferait tout autre amine tertiaire. L'oxyde d'argent humide permet ensuite d'obtenir l'hydroxyde d'ammonium quaternaire correspondant qui, sous l'action de la chaleur, perd une molécule d'eau et donne l'acide méthyltropinique (IV) dont la chaîne est ouverte.



L'acide méthyltropinique est alors transformé de même et successivement en iodométhylate (V), hydroxyde d'ammonium quaternaire (VI), puis en acide pipérylène dicarbonique (VII).

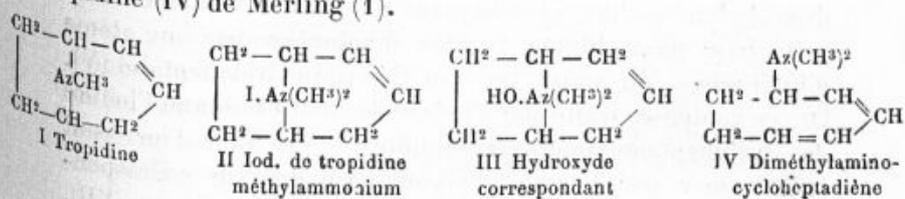


Enfin l'acide pipérylène dicarbonique, réduit par le sodium

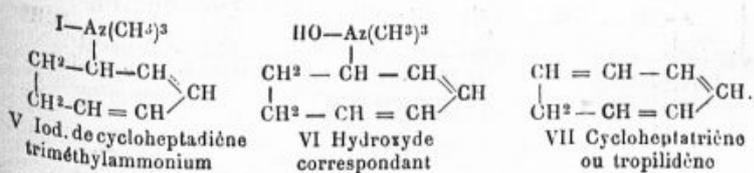
(1) *B.*, 12, 944 (1879).  
 (2) *B.*, 20, 1647 (1887).  
 (3) *B.*, 14, 660.  
 (4) *B.*, 16, 2053.

et l'alcool amylique, donne l'acide pimélique normal (VIII)

4° Transformation de la tropine en tropilidène ou cycl<sup>o</sup>heptatriène. — La tropidine C<sup>8</sup>H<sup>13</sup>Az (I) dérive de la tropine C<sup>8</sup>H<sup>15</sup>AzO par déshydratation; or cette base tertiaire se combine à une molécule d'iodure de méthyle et l'iodure de tropidine méthylammonium (II) qui en résulte, traité par l'oxyde d'argent humide, donne l'hydroxyde correspondant (III). Celui-ci, sous l'action de la chaleur, subit avec une facilité particulière la réaction commune à tous les hydrates d'ammonium quaternaires : il suffit de faire bouillir sa solution aqueuse pour lui faire perdre une molécule d'eau et le transformer en diméthylaminocycloheptadiène ou  $\alpha$ -méthyltropidine (IV) de Merling (1).



Ce composé soumis au même traitement que la tropidine, donne successivement : l'iodure de cycloheptadiènetriméthylammonium (V), l'hydroxyde correspondant (VI), enfin le cycloheptatriène ou tropilidène (VII) en même temps qu'il s'élimine une molécule de triméthylamine et une molécule d'eau.

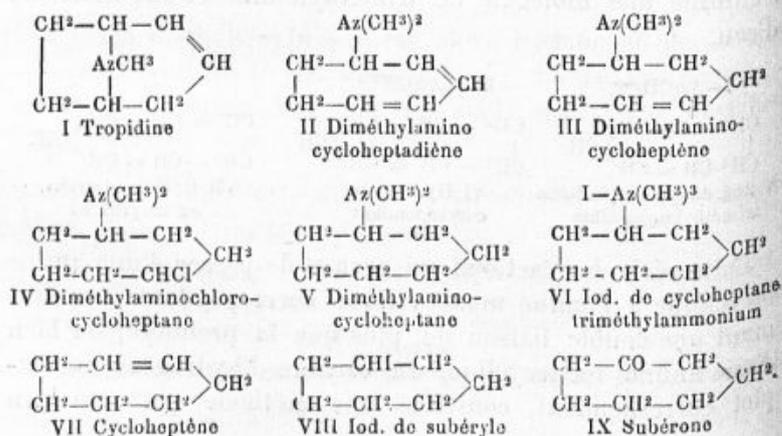


Cette série de réactions qui permet de passer d'une amine bicyclique à l'amine monocyclique correspondante, renfermant une double liaison de plus que la première, ou bien d'une amine monocyclique au carbure d'hydrogène incomplet correspondant, constitue une méthode qui sera bien

(1) B., 24, 3121 (1891); A. L., 217, 132 (1883).

souvent employée dans la suite. Nous la désignerons pour abrégé sous le nom de *méthode de méthylation ultime*.

5° *Transformation de la tropine en subérone*. — Nous venons de voir que la tropine  $C^8H^{15}AzO$  peut être transformée par déshydratation en tropidine  $C^8H^{13}Az$  (I), et que celle-ci par méthylation ultime fournit le diméthylaminocycloheptadiène (II). Or ce composé doublement incomplet fixe deux atomes d'hydrogène, lorsqu'on le traite par le sodium et l'alcool, en donnant le diméthylaminocycloheptène (III), qui possède encore une double liaison. Aussi peut-il à son tour fixer une molécule d'acide chlorhydrique en donnant le dérivé monochloré de la base saturée correspondante : le diméthylaminochlorocycloheptane (IV). Si l'on remplace dans cette base monochlorée l'atome d'halogène par un atome d'hydrogène, on arrive au diméthylaminocycloheptane (V). Or, ce composé, traité par l'iodure de méthyle donne l'iodure de cycloheptanetriméthylammonium (VI) que l'on peut transformer par l'oxyde d'argent en hydroxyde correspondant, puis par distillation de celui-ci en cycloheptène (VII). Enfin ce carbure incomplet, traité par l'acide iodhydrique, en fixe une molécule et donne l'iodure de subéryle (VIII) susceptible de produire ensuite l'alcool correspondant, le subérol, puis la subérone (IX) (1).



(1) WILLSTÄETTER, A., 317, 270.

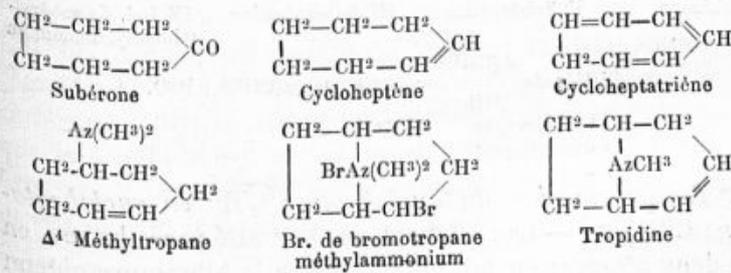
II. — ÉCHELLE DE SYNTHÈSE DE LA TROPINE

Pour arriver à la synthèse de la tropine, Willstaetter parcourut en sens inverse le chemin qui l'avait conduit, en partant de cette base, à la tropidine puis au cycloheptatriène, dérivé de la subérone. Il fut constamment guidé dans la longue série des réactions qui conduisent à cette synthèse, par l'identification qu'il put faire, presque à chaque étape, des produits synthétiques obtenus avec les composés résultant du dédoublement systématique de la tropine, exposé plus haut.

Le premier échelon de cette synthèse est la *subérone* ou *cycloheptanone* C<sup>7</sup>H<sup>12</sup>O, acétone que produit la distillation sèche du subérate de chaux (1); la synthèse totale de l'acide subérique a d'ailleurs été effectuée par Crum Brown et J. Walker (2) en passant par l'acide glutarique.

1. Synthèse de la tropidine.

Les réactions qui conduisent de la subérone à la tropidine sont nombreuses et complexes; nous les diviserons en un certain nombre d'alinéas correspondant aux principaux termes de la transformation :

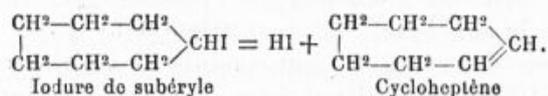


1° Transformation de la subérone ou cycloheptanone

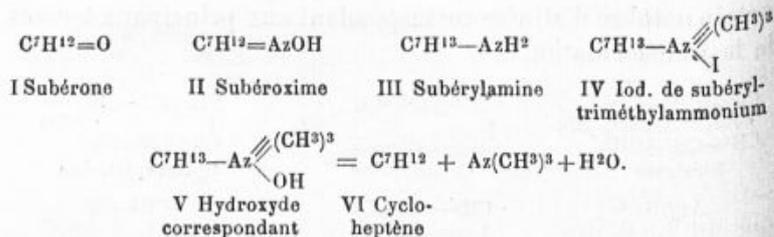
(1) DALE et SCHORLEMMER, *A. L.*, 199, 44; SPIEGEL, *A. L.*, 218, 117; MARKOWITZ-NIKOFF, *J. C.* (2), 49, 409.

(2) *A. L.*, 281, 119.

$C^7H^{12}O$  en *cycloheptène*  $C^7H^{12}$ . — La subérone  $C^7H^{12}O$  est en premier lieu changée par hydrogénation en alcool correspondant, le subérol  $C^7H^{12}(OH)$ , puis celui-ci en son éther iodhydrique, l'iodure de subéryle  $C^7H^{12}I$ . Ce composé cède facilement les éléments de l'acide iodhydrique à la potasse alcoolique bouillante et se transforme en cycloheptène (1).



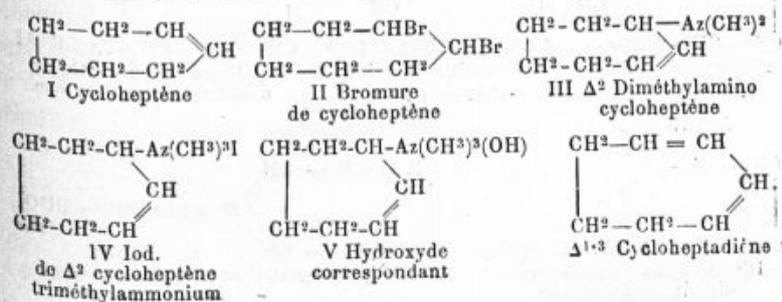
Willstaetter (2) est arrivé encore d'une autre manière au cycloheptène : la subérone (I) est d'abord transformée en son oxime (II) qui, par hydrogénation donne la subérylamine (III). Celle-ci traitée par l'iodure de méthyle donne l'iodure de subéryle triméthylammonium (IV), que l'oxyde d'argent transforme en hydroxyde correspondant (V). Enfin ce dernier composé, que l'on peut encore appeler hydroxyde de cycloheptanetriméthylammonium, chauffé avec les alcalis, donne lieu à la réaction commune à tous les hydrates d'ammoniums quaternaires : il perd une molécule d'eau, une molécule de triméthylamine et donne un carbure à fonction éthylénique, le *cycloheptène* (VI). La série des composés qui conduisent à ce carbure est la suivante :



2° *Transformation du cycloheptène*  $C^7H^{12}$  en *cycloheptadiène*  $C^7H^{10}$  (3). — Le cycloheptène (I), traité par le brome, en fixe deux atomes; en faisant réagir sur le bibromure obtenu  $C^7H^{12}Br^2$  (II) la diméthylamine, on lui enlève les éléments de

(1) MARKOWNIKOFF, *J. C.* (2), 49, 409.  
 (2) *A. L.*, 317, 205.  
 (3) WILLSTAETTER, *A. L.*, 317, 208.

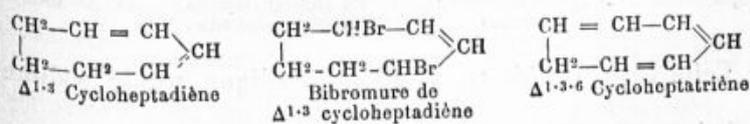
l'acide bromhydrique et l'on obtient le  $\Delta^2$  diméthylaminocycloheptène (III), que l'on transforme en iodure de cycloheptènetriméthylammonium (IV), au moyen de l'iodure de méthyle; enfin l'hydroxyde (V) correspondant est décomposable par la chaleur en triméthylamine, eau et  $\Delta^{1,3}$  cycloheptadiène (VI) ou hydrotropilidène.



La série de réactions que nous venons d'employer constitue, comme on le voit, une méthode permettant de passer d'un carbure cyclique à un autre renfermant le même nombre d'atomes de carbone et contenant deux atomes d'hydrogène de moins que lui; elle est une application de la méthode de « méthylation ultime ».

3° Transformation du  $\Delta^{1,3}$  cycloheptadiène  $\text{C}^7\text{H}^{10}$  en  $\Delta^{1,3,6}$  cycloheptatriène  $\text{C}^7\text{H}^8$  (1). — Le  $\Delta^{1,3}$  cycloheptadiène fut transformé en  $\Delta^{1,3,6}$  cycloheptatriène par deux procédés différents :

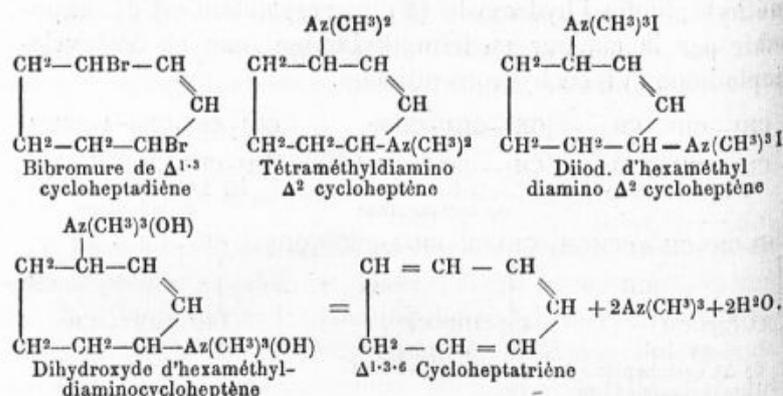
a) En préparant le bibromure de  $\Delta^{1,3}$  cycloheptadiène  $\text{C}^7\text{H}^{10}\text{Br}^2$  par l'action directe du brome : conformément à la règle de Thiele (2) relative à l'action des halogènes sur les carbures diéthyléniques, ce métalloïde se fixe en 1.4, tandis que la double liaison émigre en  $\Delta^2$ . En chauffant ensuite ce bromure à 150-165° avec le quinoléine, on lui enlève 2HBr et l'on obtient le  $\Delta^{1,3,6}$  cycloheptatriène



(1) WILLSTARTER, A. L., 317, 214.

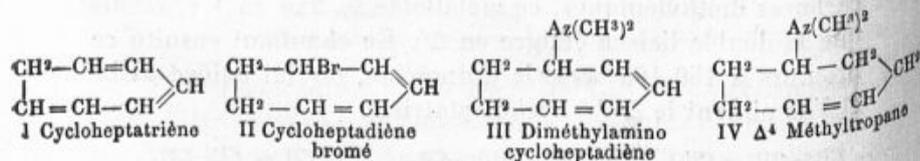
(2) A. L., 306, 87; 308, 333; 314, 296.

b) On obtient encore le  $\Delta^{1.3.6}$  cycloheptatriène par « méthylation ultime » du  $\Delta^{1.3}$  cycloheptadiène, absolument comme ce dernier a été préparé lui-même à partir du cycloheptène



Le cycloheptatriène ainsi obtenu se montra identique au *tropilidène* obtenu par Ladenburg et Merling à partir de la tropidine (1).

4° Transformation du  $\Delta^{1.3.6}$  cycloheptatriène en  $\Delta^{2.4}$  diméthylaminocycloheptadiène ou  $\alpha$ -méthyltropidine, puis en  $\Delta^4$  diméthylaminocycloheptène. — Conformément à la règle de Thiele, le cycloheptatriène (I), traité par l'acide bromhydrique en solution acétique donne le cycloheptadiène bromé (II) (2), que la diméthylamine transforme en bromhydrate de  $\Delta^{2.4}$  diméthylaminocycloheptadiène (III). La base libre que l'on obtient en traitant par la potasse son bromhydrate, se montra identique à l' $\alpha$ -méthyltropidine obtenue par Merling (3) à partir de la tropine.

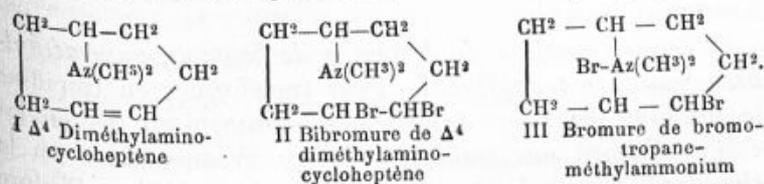


Cette base, traitée en solution alcoolique par le sodium,

- (1) *A. L.*, 217, 132; *B.*, 24, 3190.  
 (2) *WILLSTAETTER, A. L.*, 317, 272.  
 (3) *B.* 24, 3109 (1891).

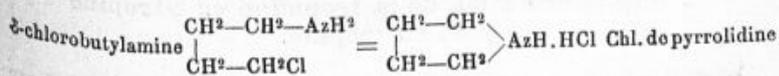
fixe deux atomes d'hydrogène et donne le  $\Delta^4$  diméthylaminocycloheptène ou  $\Delta^4$  méthyltropane (IV).

5° Transformation du  $\Delta^4$  diméthylaminocycloheptène en bromure de bromotropaneméthylammonium. — Le  $\Delta^4$  diméthylaminocycloheptène (I), à l'état de bromhydrate, fixe facilement deux atomes de brome en donnant le bromhydrate du bibromure de  $\Delta^4$  diméthylaminocycloheptène. Si l'on met cette base bromée (II) en liberté, elle se transforme spontanément en donnant le bromure d'une base quaternaire bicyclique, le bromure de bromotropaneméthylammonium (III) (1).



Cette réaction qui donne naissance à la formation d'une double chaîne fermée n'est pas aussi inattendue qu'elle paraît l'être tout d'abord ; on la comprendra facilement si l'on songe que la base  $\Delta^4$  (I) est une amine tertiaire, capable par conséquent de réagir sur un bromure alcoolique en donnant un bromure d'ammonium quaternaire. Or le bibromure de la base  $\Delta^4$  (II) possède en même temps que sa fonction d'amine tertiaire, deux fois la fonction d'un bromure alcoolique ; la réaction de l'une de ces dernières donnant lieu à un bromure d'ammonium, par réaction interne, n'a donc rien d'anormal. Quel que soit du reste l'atome de brome qui réagisse, la réaction est la même, la formule étant symétrique par rapport au groupement  $\text{Az}(\text{CH}^3)_2$ .

Remarquons d'ailleurs que cette réaction est analogue à celle qui transforme la  $\beta$ -chlorobutylamine en chlorhydrate de pyrrolidine (2).

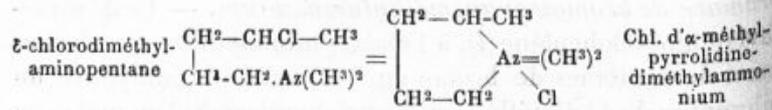


C'est ainsi encore que le produit d'addition de la diméthyl-

(1) WILLSTARTER, *A. L.*, 317, 348.

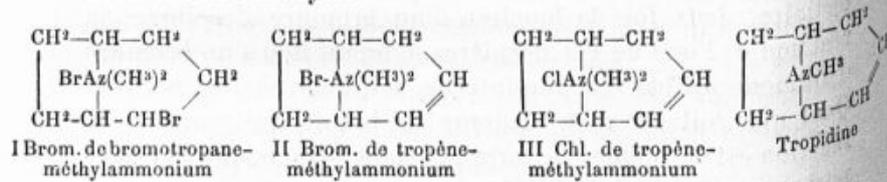
(2) GABRIEL, *B.*, 24, 3231 ; 25, 415.

pipéridine avec l'acide chlorhydrique, le  $\delta$ -chlorodiméthylaminopentane, se transforme par isomérisation en chlorure d' $\alpha$ -méthylpyrrolidinediméthylammonium (1).



Cette sorte d'isomérisation amenant la formation d'une chaîne fermée a été appelée par Willstaetter *alkylation intramoléculaire*; nous en rencontrerons dans la suite de nombreux exemples.

6° *Transformation du bromure de bromotropaneméthylammonium en tropidine.* — Pour transformer en tropidine le bromure de bromotropaneméthylammonium (I), on lui enlève d'abord une molécule d'acide bromhydrique en le chauffant avec la lessive de soude; puis l'addition d'iode de potassium à la solution alcaline chaude change le bromure de tropèneméthylammonium formé (II) en iodure correspondant, transformable à son tour en chlorure (III) par le chlorure d'argent. Enfin le chlorure de tropèneméthylammonium (III), décomposé par la chaleur dans le vide, produit le tropène ou tropidine en perdant une molécule de chlorure de méthyle.



La décomposition qui se produit ainsi avec le chlorure ne peut être réalisée avec l'iode.

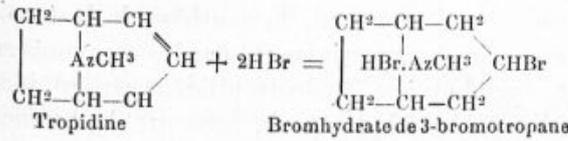
## 2. Transformation de la tropidine en $\psi$ -tropine puis en tropine.

Pour compléter la synthèse de la tropine, il restait à effectuer la transformation de la tropidine en tropine. Willstaetter

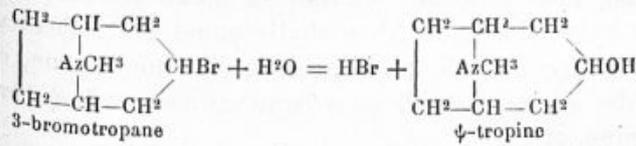
(1) MERLING, A. L., 264, 310; WILLSTAETTER, B., 33, 365.

l'obtient en passant par un isomère stéréochimique de cette base la  $\psi$ -tropine, qu'il changea ensuite en tropine.

1° *Transformation de la tropidine en  $\psi$ -tropine.* — La tropidine, chauffée avec une dissolution d'acide bromhydrique dans l'acide acétique, donne deux bromhydrates de bromotropanes stéréo-isomères (1) dans lesquels le brome occupe la position 3, c'est-à-dire est lié au même atome de carbone que l'oxyhydre dans la tropine (2). Le plus abondant et le mieux étudié des deux le 3-bromotropane est en réalité l'éther bromhydrique, non pas de la tropine, mais de son stéréo-isomère, la  $\psi$ -tropine.



Tandis que l'action des alcalis, de l'oxyde d'argent humide, des acétates et de beaucoup d'autres agents ne produit aucune transformation nette du 3-bromotropane, on réussit à saponifier sa fonction éther bromhydrique en le chauffant à 200° avec de l'acide sulfurique étendu et l'on obtient la  $\psi$ -tropine, en même temps qu'un peu de tropidine régénérée, facile à séparer par entraînement à la vapeur d'eau.



2° *Isomérisation de la  $\psi$ -tropine en tropine (3).* — La  $\psi$ -tropine  $\text{C}^8\text{H}^{14}\text{Az}(\text{OH})$ , oxydée par l'acide chromique donne l'acétone correspondante, la tropinone  $\text{C}^{10}\text{H}^{13}\text{AzO}$ . La réduction de cette acétone redonne d'ordinaire la  $\psi$ -tropine; mais elle fournit la tropine lorsqu'elle est effectuée par l'action à froid de l'acide iodhydrique et de la poudre de zinc.

(1) EINHORN, *B.*, 23, 2889.

(2) WILLSTAETTER, *A. L.*, 326, 24.

(3) WILLSTAETTER et YGLAUER, *B.*, 33, 1170.

## CHAPITRE IV

### Dérivés de la tropine concourant à sa synthèse.

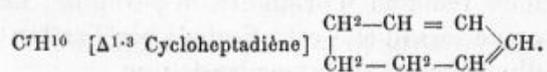
Ainsi que nous l'avons vu, la synthèse de la tropine a été réalisée en passant successivement par les composés suivants : subérone, cycloheptène, hydrotropilidène, tropilidène,  $\alpha$ -méthyltropidine,  $\Delta^1$  méthyltropane, bromure de bromotropane-méthylammonium, tropidine, 3-bromotropane,  $\psi$ -tropine, tropine.

Les deux premiers, la subérone et le cycloheptène ne sont pas des dérivés de la tropine, nous ne les étudierons pas, nous étudierons tous les autres ainsi que les composés qui s'y rattachent directement.

Parmi eux on distingue des *carbures*, comme l'hydrotropilidène, le tropilidène, des *amines monocycliques* comme l' $\alpha$ -méthyltropidine, le  $\Delta^1$  méthyltropane, etc..., des *amines bicycliques* comme la tropidine et le 3-bromotropane, etc... enfin des *amines alcools* ou *alcamines* comme la  $\psi$ -tropine, la tropine, etc.

#### I. — CARBURES

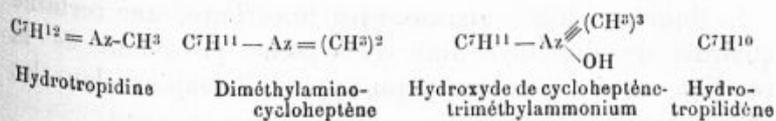
##### 1. Hydrotropilidène.



Ce carbure a été obtenu pour la première fois par Willstätter (1) en soumettant l'hydrotropidine  $\text{C}^8\text{H}^{15}\text{Az}$  à la « méthylation ultime ».

(1) *B.*, 30, 721.

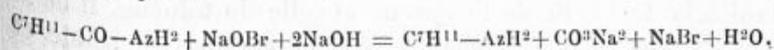
Il se produit alors par une série de réactions absolument semblables à celles qui, dans l'échelle d'analyse de la tropine, nous ont conduit de la tropidine  $C^8H^{13}Az$  au tropilidène  $C^7H^8$ , carbure possédant deux atomes d'hydrogène de moins que lui.



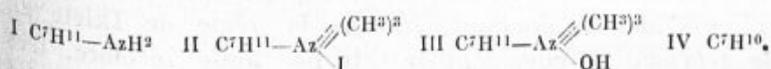
On peut l'obtenir synthétiquement :

1° En partant du cycloheptène provenant de la subérone par des réactions déjà développées à l'échelle de synthèse (1);

2° Au moyen de l'amide de l'acide  $\Delta^1$  cycloheptènegarbo- nique provenant de la déshydratation indirecte de l'acide oxysubéranecarbonique de Spiegel (2) : cet amide, traité par la méthode de Hoffmann (3), donne le  $\Delta^2$  aminocycloheptène à l'état de pureté.



Par « méthylation ultime », le  $\Delta^2$  aminocycloheptène (I) est transformé successivement en iodure de  $\Delta^2$  cycloheptène- triméthylammonium (II), en hydroxyde correspondant (III), puis en cycloheptadiène (IV), (4).



*Préparation.* — On prépare l'hydrotropilidène par la première méthode synthétique citée plus haut. L'hydroxyde de  $\Delta^2$  cycloheptènetriméthylammonium dont nous verrons plus loin la préparation à partir de la subérone, se dédouble, lorsqu'on porte à l'ébullition sa solution aqueuse, en eau, trimé-

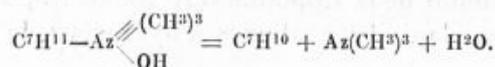
(1) WILLSTAETTER, *A. L.*, 317, 208.

(2) *A. L.*, 241, 117; *B.*, 31, 299, 2004.

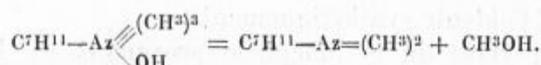
(3) *B.*, 15, 762; HOOGEWERF et VAN DORP, *Recueil des trav. chim. des Pays-Bas*, 6, 373.

(4) *A. L.*, 317, 2.9.

thylamine et hydrotropilidène avec un rendement de 80 % du rendement théorique prévu par la réaction :



Le liquide distillé renferme, avec le carbure, une certaine quantité de diméthylaminocycloheptène provenant de la réaction accessoire suivante qui se produit toujours dans les circonstances analogues.



Pour éliminer cette base, on neutralise le distillat par l'acide chlorhydrique, on sépare le carbure par décantation, on le lave, on le sèche sur le chlorure de calcium et on le rectifie (1).

*Propriétés.* — L'hydrotropilidène est un liquide huileux, incolore, très mobile, très réfringent, d'odeur alliécée, rappelant à la fois celle de l'isoprène et celle du toluène. Il ne se solidifie pas dans un mélange d'acide carbonique solide et d'éther. Sa densité à 0° est 0,881 ; il bout à 120-121° (corr.).

Conservé en tube scellé, il ne s'altère pas ; au contact de l'air, il se transforme en une résine visqueuse.

Au contact d'une solution froide d'acide bromhydrique à 40 % dans l'acide acétique, il fixe rapidement une molécule d'hydracide en donnant, suivant la règle de Thiele (2), le 1-bromo  $\Delta^2$  cycloheptène  $C^7H^{11}Br$ , huile incolore, très réfringente, bouillant à 85° sous 12<sup>mm</sup> de pression, décolorant immédiatement la solution acide de permanganate de potassium et donnant avec la diméthylamine le  $\Delta^2$  diméthylaminocycloheptène  $C^7H^{11}Az(CH^3)^2$ .

En solution chloroformique, l'hydrotropilidène fixe deux atomes de brome en donnant le  $\Delta^2$  cycloheptène bibromé  $C^7H^{10}Br^2$ , huile épaisse, se colorant à l'air puis dégageant HBr.

La méthylamine le transforme en isotropidine  $C^7H^{10}AzCH^3$ .

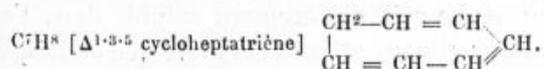
(1) WILLSTÄTTER, *A. L.*, 317, 230.

(2) *A. L.*, 306, 87 ; 303, 331 ; 316, 296.

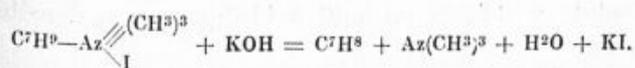
L'ébullition avec la quinoléine lui enlève 2HBr et produit le tropilidène C<sup>7</sup>H<sup>8</sup>.

Si l'on fait réagir sur l'hydrotropilidène, le brome en solution dans l'acide acétique, il se fixe quatre atomes de métalloïde et l'on obtient le bromure saturé C<sup>7</sup>H<sup>10</sup>Br<sup>4</sup>, huile incolore, stable à l'égard du permanganate de potassium.

## 2. Tropilidène.

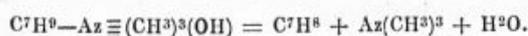


Le tropilidène a été découvert par Ladenburg (1) dans les produits fournis par la distillation avec la potasse caustique du composé que l'on nommait alors improprement iodure de diméthyltropidine. Ce composé n'est autre que l'iodure de cycloheptadiènetriméthylammonium. Il donne le tropilidène dans la réaction suivante :



Le même savant observa qu'il se produit aussi une petite quantité de tropilidène lorsqu'on chauffe la tropine avec la chaux sodée.

Plus tard, Merling (2) l'obtint plus facilement par « méthylation ultime » de la tropidine, en faisant bouillir la solution aqueuse de l'hydroxyde d' $\alpha$ -méthyltropidinéméthylammonium, qui n'est autre que l'hydroxyde correspondant à l'iodure d'ammonium composé, traité par Ladenburg.



Les deux réactions précédentes ont été développées déjà à l'échelle d'analyse.

Willstaetter a obtenu synthétiquement le tropilidène au moyen de l'hydrotropilidène, ainsi que nous l'avons vu à l'échelle de synthèse : 1° en passant par son dibromure qui

(1) B., 14, 2129; A. L., 217, 133.

(2) B., 24, 3121.

cède 2HBr à la quinoléine bouillante; 2° en passant par la combinaison qu'il donne avec l'acide bromhydrique.

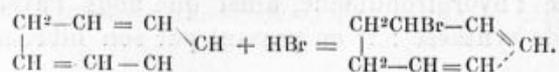
*Préparation.* — On le prépare à l'aide du bromure de cycloheptadiène  $C^7H^{10}Br^2$ . On chauffe doucement 10<sup>gr</sup> de ce composé avec 40<sup>gr</sup> de quinoléine dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant. La réaction commence bientôt, elle s'accélère d'elle-même et produit une violente ébullition du liquide, que l'on prolonge pendant environ six minutes. On distille ensuite le produit de la réaction jusqu'à ce que le liquide qui passe soit entièrement soluble dans l'acide sulfurique étendu; il ne contient plus alors que de la quinoléine. On décante le carbure, on le lave avec de l'acide sulfurique étendu, puis avec de l'eau, on le sèche sur le chlorure de calcium fondu et on le rectifie. Le rendement est presque théorique (1).

*Propriétés.* — Le tropilidène est un liquide incolore présentant à peu près la même odeur alliacée que l'hydrotropilidène. Il ne se solidifie pas dans un mélange d'acide carbonique solide et d'éther; il bout à 116° (corr.), sa densité à 0° est 0,9082.

Exposé à l'air, il en absorbe l'oxygène et se résinifie, alors qu'il reste inaltéré en tubes scellés; il ne paraît pas se polymériser comme le font d'ordinaire les carbures cycliques très incomplets. Oxydé par le mélange chromique, il donne de l'aldéhyde et de l'acide benzoïques. Le brome s'y combine directement en donnant un bibromure huileux  $C^7H^8Br^2$ , qui se dédouble à 100° en acide bromhydrique et bromure de benzyle  $C^6H^5-CH^2Br$ .

Le tropilidène fixe directement, soit une, soit deux molécules d'acide bromhydrique.

*Monobromhydrate*  $C^7H^9Br$ . — En étendant la règle de Thiele aux composés à trois doubles liaisons, on voit que la fixation de l'acide bromhydrique sur le tropilidène doit se faire en 1-6 et donner le 1 bromo  $\Delta^{2-4}$  cycloheptadiène.



(1) WILLSTAETTER, A. L., 317, 260.

On l'obtient en agitant fortement, à la température ordinaire, le tropilidène avec la quantité théorique d'une solution d'acide bromhydrique à 40 % dans l'acide acétique sec (1).

C'est un liquide huileux presque incolore, d'une odeur forte et tenace, bouillant à 74-75° sous 8<sup>mm</sup> de pression. Sa densité à 14° est 1,4003.

Traité par la méthylamine ou la diméthylamine, il donne respectivement le  $\Delta^{2,4}$  méthylaminocycloheptadiène, le  $\Delta^{2,4}$  diméthylaminocycloheptadiène ou  $\alpha$ -méthyltropidine.

*Dibromhydrate de tropilidène*  $C^7H^{10}Br^2$ . — On le prépare en agitant le tropilidène avec un excès de la solution concentrée d'acide bromhydrique dans l'acide acétique (2). C'est une huile dense, incolore, très réfringente, bouillant à 125-126° sous 15<sup>mm</sup> de pression.

## II. — AMINES TROPIQUES MONOCYCLIQUES

Sous cette désignation, on comprend les amines monocycliques à noyau heptagonal qui sont en relation étroite avec les bases tropiques bicycliques dont la tropidine est le type et, en particulier, les amines non saturées qui dérivent des précédentes par « méthylation ultime ».

On y adjoint d'ordinaire leurs isomères et les bases saturées qu'elles donnent par hydrogénation. Si tous ces composés ne sont pas à proprement parler des dérivés de la tropine, ils ont du moins été préparés en vue de sa synthèse et leur connaissance a été très utile pour distinguer entre les isomères des nombreux composés étudiés, ceux qui étaient susceptibles de conduire au but.

Ce sous-chapitre comprendra ainsi :

1° Les amines tropiques monocycliques à deux doubles liaisons : les méthyltropidines  $\alpha$  et  $\beta$  ou diméthylaminocycloheptadiènes  $C^7H^9Az(CH^3)^2$  et la base secondaire corres-

(1) WILLSTAETTER, *A. L.*, 317, 263.

(2) *A. L.*, 317, 264.

pondante, le méthylaminocycloheptadiène  $C^7H^9AzH(CH^3)$  ;

2° Les amines tropiques monocycliques à une seule double liaison : les méthyltropanes ou méthylhydrotropidines ou diméthylaminocycloheptènes  $C^7H^{11}Az(CH^3)^2$  et les bases primaires correspondantes, les aminocycloheptènes  $C^7H^{11}AzH^2$  ;

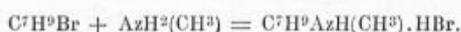
3° Les amines tropiques saturées : le diméthylaminocycloheptane  $C^7H^{13}Az(CH^3)^2$ .

**1. — Amines tropiques monocycliques à deux doubles liaisons.**

**1.  $\Delta^{2,4}$  Méthylaminocycloheptadiène**



Cette amine a été obtenue par Willstaetter (1) en faisant réagir sur le 1-bromo- $\Delta^{2,4}$ -cycloheptadiène un excès de méthylamine en solution benzénique. On l'isole comme il sera dit plus loin pour l' $\alpha$ -méthyltropidine. Elle se produit dans la réaction suivante :



Le  $\Delta^{2,4}$  méthylaminocycloheptadiène est une huile incolore bouillant à 65-66° sous 41<sup>mm</sup> de pression, très peu soluble dans l'eau surtout à chaud.

C'est une amine secondaire : elle réagit sur le sulfure de carbone, le chlorure de benzoïle, le phénylsénévol et donne une nitrosamine lorsqu'on la traite par l'acide azoteux.

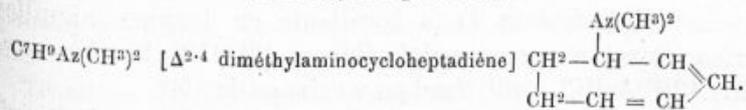
Sa solution aqueuse donne avec le chlorure d'or un précipité huileux, se concrétant bientôt en aiguilles cristallines fusibles à 85°.

Le *chloroplatinate*  $(C^7H^{13}Az.HCl)^2PtCl^4$  forme des prismes orangés fusibles à 134°-135°. Le *dérivé benzoïlé*  $C^7H^9Az(CH^3)(CO-C^6H^5)$  fond à 65°-67°. La *phénylsulfurée*  $C^7H^9Az(CH^3)CS.AzH.C^6H^5$  se présente sous deux formes cristallines : en

(1) *A. L.*, 317, 282.

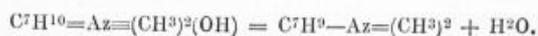
prismes blancs fusibles à 117-118° et en tablettes transparentes fusibles à 125°-126°.

## 2. Méthyltropidine $\alpha$ .

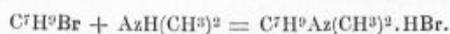


La méthyltropidine  $\alpha$  a été entrevue par Ladenburg (1) puis isolée par Merling (2). Sa synthèse est due à Willstaetter (3).

Elle se forme lorsqu'on distille la solution aqueuse de l'hydroxyde de tropidinéméthylammonium (Merling) :



Préparée ainsi, elle renferme toujours un peu de son isomère  $\beta$ ; on peut la purifier en suivant les indications de Willstaetter, mais il vaut mieux la préparer par synthèse en faisant réagir la diméthylamine en solution benzénique refroidie sur le monobromhydrate de tropilidène.



Après une journée de contact, on agite le mélange avec de l'acide chlorhydrique étendu. On décante la benzine et on met la base en liberté au moyen de potasse en plaques; on la sépare, on la sèche sur la baryte anhydre, enfin on la rectifie dans le vide.

**Propriétés.** — La méthyltropidine  $\alpha$  est une huile incolore, bouillant à 66° sous 10 millimètres de pression; sa densité à 14° est 0,9113. Elle est soluble dans l'éther, plus soluble dans le chloroforme et la benzine. On peut la distiller dans le vide sans qu'elle subisse aucune altération; si, au contraire, on la distille sous la pression ordinaire ou qu'on la chauffe à 200°, elle se transforme en son isomère la *méthyltropidine*  $\beta$  (Merling).

(1) *A. L.*, 247, 135.

(2) *B.*, 24, 3108.

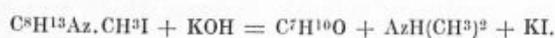
(3) *A. L.*, 347, 279.



La constitution de la  $\beta$ -méthyltropidine est encore incertaine; cependant on peut vraisemblablement l'envisager comme le  $\Delta^{1-6}$  diméthylaminocycloheptadiène (1).

L'iodométhylate de  $\beta$ -méthyltropidine  $C^9H^{15}Az.CH^3I$  est une poudre cristalline. Le chloroplatinate de son chlorométhylate  $(C^9H^{15}Az.CH^3Cl)_2PtCl_4$  forme des cristaux jaune orangé.

**Tropilène** ou  $\Delta^1$ cyclohepténone  $C^7H^{10}O$ . — Le tropilène s'obtient, soit au moyen de la  $\beta$ -méthyltropidine, par la réaction citée plus haut, soit en distillant sur la potasse solide additionnée de très peu d'eau l'iodure de tropidine méthylammonium (2).

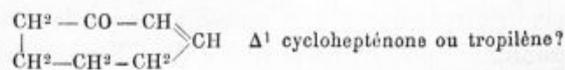


C'est un liquide huileux incolore dont l'odeur rappelle à la fois celle de l'acétone et celle de l'essence d'amandes amères. Il bout à 186-188°; sa densité à 0° est 1,0091. Il est insoluble dans l'eau.

Il réduit le nitrate d'argent ammoniacal et la liqueur de Fehling; la phénylhydrazine s'y combine en donnant l'hydrazone  $C^7H^{10}Az=Az-AzH.C^6H^5$ , que l'amalgame de sodium et l'acide acétique mélangé d'alcool transforment, par réduction, en un isomère du  $\Delta^2$  aminocycloheptène, qui est peut-être l'isomère  $\Delta^1$ .

Le tropilène, réduit par la poudre de zinc et l'acide acétique, donne une cétone de formule  $C^7H^{12}O$ , isomère de la subérone, bouillant à 169-160° (corr.) et dont la semicarbazone fond à 185-186° (3).

Oxydé par le permanganate de potassium, il donne l'acide adipique  $CO^2H-(CH^2)^4-CO^2H$ ; on le considérait (4) comme un tétrahydrobenzaldéhyde, mais Willstaetter a montré qu'on devait plutôt le regarder comme la cyclohepténone  $\Delta^1$  :



(1) WILLSTAETTER, *A. L.*, **317**, 273.

(2) LADENBURG, *A. L.*, **217**, 139.

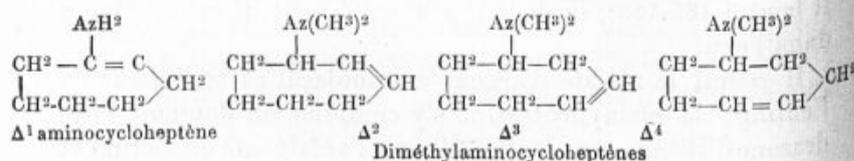
(3) WILLSTAETTER, *B.*, **31**, 2508.

(4) MERLING, *B.*, **24**, 3116; CIAMICIAN et SILBER, *B.*, **29**, 486; LADENBURG, *A. L.*, **217**, 139.

2. — Amines tropiques monocycliques  
à une seule double liaison.

Ces bases se rattachent plus ou moins à la tropidine et par conséquent à la tropine; mais ce sont en somme des dérivés aminés du cycloheptène.

La théorie permet de prévoir l'existence de quatre isomères de position de l'aminocycloheptène  $C^7H^{11}.AzH^2$  et l'on connaît surtout leurs dérivés diméthylaminés. Les formules de constitution des  $\Delta^2$  et  $\Delta^4$  diméthylaminocycloheptènes ont été établies avec certitude, celle de la base  $\Delta^3$  est très vraisemblable et le  $\Delta^1$  aminocycloheptène est à peu près certainement représenté par la tropilénamine dont l'étude est encore incomplète.



Parmi toutes ces bases, l'isomère  $\Delta^4$  seul a pu être transformé en tropidine; l'isomère  $\Delta^3$  donne l'isotropidine, ainsi que nous le verrons dans la suite.

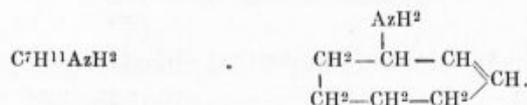
Ces amines sont toutes des liquides incolores, huileux, d'odeur désagréable, peu solubles dans l'eau; leur solution aqueuse, saturée à froid, se trouble lorsqu'on la chauffe. Elles dissolvent l'eau en assez grande proportion et la retiennent avec énergie; aussi, pour les avoir anhydres, est-il nécessaire de les distiller sur la baryte caustique et même sur le sodium.

Toutes doivent à leur caractère de bases non saturées la propriété de décolorer immédiatement la solution de permanganate de potassium acidulée d'acide sulfurique et la solution acétique de brome.

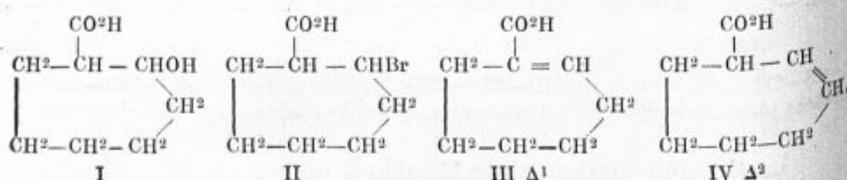
Au contact de l'air, elles en absorbent l'acide carbonique en donnant des carbonates très hygroscopiques et souvent déliquescents.



2.  $\Delta^2$  Aminocycloheptène.



Le  $\Delta^2$  aminocycloheptène a été obtenu synthétiquement par Willstaetter (1) à partir de l'acide oxysubéranecarbo- nique (I) de Spiegel (2) que l'on transforme d'abord en son éther bromhydrique : l'acide  $\beta$ -bromocycloheptanecarbo- nique (II). Celui-ci, chauffé avec la quinoléine, abandonne une molécule d'acide bromhydrique et donne un mélange d'acides  $\Delta^1$  et  $\Delta^2$  cycloheptèncarboniques (III et IV), que l'on sépare par cristallisation fractionnée.



L'amide de l'acide  $\Delta^2 C^7H^{11}.CO.AzH^2$ , traité par le brome et la soude, donne le  $\Delta^2$  aminocycloheptène.



**Propriétés.** — La  $\Delta^2$  cycloheptèneamine est un liquide in- colore, très mobile, dont l'odeur rappelle celle des bases ter- pèniques. Elle bout à 166° (corr.) sous 724 millimètres.

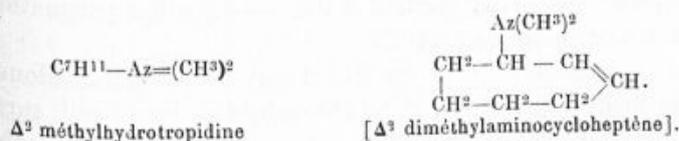
Traitée par l'iodure de méthyle, elle donne le  $\Delta^2$  méthyl- aminocycloheptène, puis le  $\Delta^2$  diméthylaminocycloheptène, enfin l'iodure de cycloheptènetriméthylammonium, qui vont être étudiés.

Le *chlorhydrate*  $C^7H^{11}.AzH^2.HCl$  est très hygroscopique et fond à 174°; le *chloroaurate*  $C^7H^{11}.AzH^2.HCl.AuCl^3$  fond à 200-210°; la *phénylsulfurée*  $C^7H^{11}.AzH^2.CS.AzH^2.C^6H^5$  fond à 130°.

(1) A. L., 317, 219.

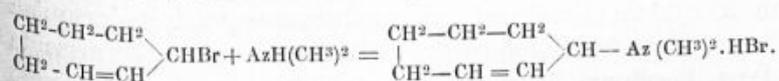
(2) A. L., 211, 417; BUCHNER, B., 31. 399 et 2004.

3.  $\Delta^2$  Méthyltropane.

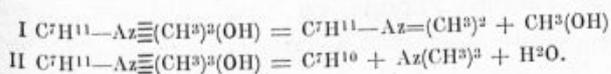


Le  $\Delta^2$  méthyltropane a été obtenu par Willstaetter :

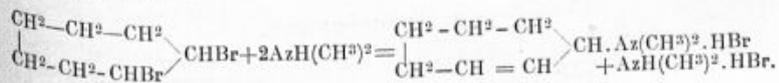
1° Dans l'action du monobromhydrate d'hydrotropilidène sur la diméthylamine dissoute dans la benzine. Le monobromhydrate d'hydrotropilidène, ayant sa double liaison en  $\Delta^2$  par rapport à l'atome de brome, cette synthèse fixe la constitution de la base obtenue ;



2° Par méthylation ultime du  $\Delta^2$  aminocycloheptène, c'est-à-dire par la distillation de l'hydroxyde de  $\Delta^2$  cycloheptène-triméthylammonium. Il se produit alors dans une réaction secondaire (I) ; la réaction principale, donnant lieu, nous l'avons vu, à la formation de l'hydrotropilidène (II) ;



3° Dans l'action de la diméthylamine sur le bromure de cycloheptène.



Cette réaction peut servir à préparer le  $\Delta^2$  méthyltropane (1).

**Propriétés.** — Cette amine est une huile incolore, ayant une odeur narcotique très puissante. Elle bout à 188° (corr.) ; sa densité à 14° est 0,8842.

Elle renferme une liaison éthylénique ; aussi fixe-t-elle 2 Br ou HCl ; les produits d'addition ainsi formés ne s'isomé-

(1) WILLSTÄETTER, A. L., 317, 224.

risent pas par « alkylation intramoléculaire », comme le font les dérivés correspondants de son isomère  $\Delta^4$ .

*Chloroaurate*  $C^9H^{17}Az.HCl.AuCl^3$ . — Aiguilles prismatiques jaunes d'or, fusibles à 94-95°.

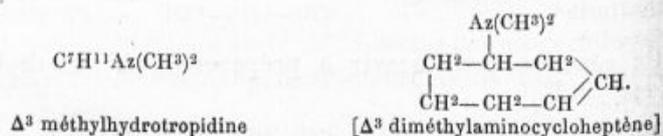
*Chloroplatinate*  $(C^9H^{17}Az.HCl)^2PtCl^4$ . — Aiguilles allongées rouge brique, fusibles à 177-178°, solubles dans l'eau, surtout à chaud, insolubles dans l'alcool. Ce sel se dissout en abondance dans l'acide chlorhydrique à 15 % et froid; aussi ne se précipite-t-il pas quand on ajoute du chlorure de platine à la solution chlorhydrique du  $\Delta^2$  méthyltropane. Cette propriété est mise à profit pour séparer cette base de ses isomères  $\Delta^3$  et  $\Delta^4$  qui précipitent dans les mêmes conditions.

*Iodométhylate*  $C^9H^{17}Az.CH^3I$ . — Ce sel appelé encore iodure de  $\Delta^2$  cycloheptènetriméthylammonium se précipite lorsqu'on fait réagir à froid l'iodure de méthyle sur la base  $\Delta^2$  dissoute dans l'acétone. Il forme des tablettes carrées incolores, fusibles à 162-163° en décrépitant.

Traité par le chlorure d'argent, il donne le *chlorométhylate* correspondant, dont la solution donne avec le chlorure d'or un chloroaurate  $C^9H^{17}Az.CH^3Cl.AuCl^3$  fusible à 144°, permettant d'identifier facilement la base  $\Delta^2$ .

L'oxyde d'argent humide, en réagissant sur sa solution aqueuse, donne naissance à l'*hydroxyde de cycloheptène triméthylammonium*  $C^7H^{11}Az\equiv(CH^3)^3(OH)$ , dont la distillation fournit le cycloheptadiène ou hydrotropilidène.

#### 4. $\Delta^3$ Méthyltropane.

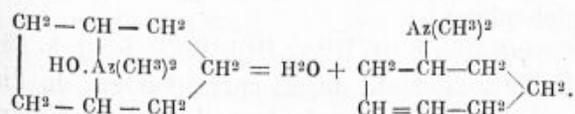


Le  $\Delta^3$  méthyltropane a été obtenu de trois manières différentes par Willstaetter (1) :

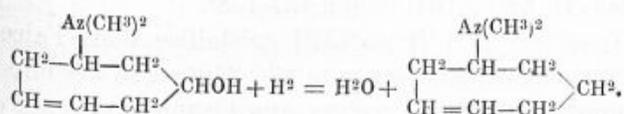
1° La « méthylation ultime » du tropane, c'est-à-dire la distillation de l'*hydroxyde de tropaneméthylammonium*

(1) *A. L.*, 317, 292.

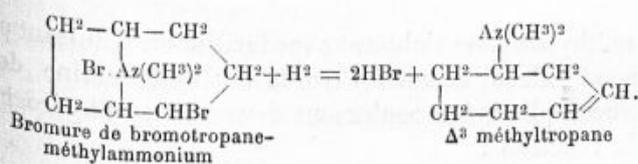
permet d'obtenir le  $\Delta^3$  méthyltropane mélangé d'une petite quantité de tropane régénéré;



2° La réduction de la *méthyltropine* par le sodium et l'alcool, fournit le  $\Delta^3$  méthyltropane mélangé d'une notable quantité de son isomère  $\Delta^4$ ;



3° Le *bromure de bromotropaneméthylammonium*, provenant de l'isomérisation du bromure de  $\Delta^4$  méthyltropane, donne sous l'action des réducteurs le  $\Delta^3$  méthyltropane à l'état de pureté. Ce sel d'ammonium quaternaire présente en effet, comme les combinaisons bromée et iodée analogues de la diméthylpipéridine (1), une manière très particulière de se comporter à la réduction : l'atome d'halogène lié au carbone et celui lié à l'azote sont enlevés tous deux à l'état d'hydracide et ne sont pas remplacés par de l'hydrogène. Par suite, la chaîne azotée s'ouvre tandis qu'il se forme une double liaison :



Cette méthode doit servir de préférence à la préparation du  $\Delta^3$  méthyltropane.

**Propriétés.** — Cette amine est un liquide incolore, bouillant à 188° (corr.); sa densité à 14° est 0,189.

Elle se combine avec les hydracides et le brome en donnant des produits d'addition qui se transforment facilement par

(1) WILLSTÄTTER, B., 33, 365.



monium, que la soude peut ensuite transformer en tropidine (1).

**Propriétés.** — Le  $\Delta^4$  méthyltropane est une huile incolore bouillant à 185-187° sous 720 millimètres de pression. Sa densité à 14° est 0,8866.

Cette amine fixe directement les halogènes ou les hydrides en donnant des produits d'addition qui se transforment facilement par formation d'une double chaîne en dérivés du tropane. Ces produits d'addition sont, en somme, des dérivés substitués du diméthylaminocycloheptane : ils seront étudiés avec cette base.

**Chloroplatinate**  $(C^9H^{17}Az.HCl)_2PtCl_4$ . Précipité rouge brique, formé de prismes microscopiques fusibles à 178-179°. Ce sel se distingue des chloroplatinates des bases  $\Delta^2$  et  $\Delta^3$  en ce qu'il est très peu soluble dans l'acide chlorhydrique étendu et froid. L'acide chlorhydrique concentré et chaud le dissout au contraire avec facilité et la dissolution donne, par évaporation spontanée, non pas le chloroplatinate primitif, mais bien le chloroplatinate de la base bicyclique résultant de la fixation d'une molécule d'acide chlorhydrique sur le  $\Delta^4$  méthyltropane, c'est-à-dire le chloroplatinate du chlorure de chlorotropaneméthylammonium dont il sera parlé plus loin.

**Picrate**  $C^9H^{17}Az.C^6H^2(AzO^2)_3(OH)$ . Aiguilles rigides et très longues, fusibles à 163-165°.

**Iodométhylate**  $C^9H^{17}Az.CH^2I$ . Longs prismes tronqués, fusibles à 226-227° avec décomposition.

Traité par l'oxyde d'argent humide, il donne l'*hydroxyde* de  $\Delta^4$  cycloheptènetriméthylammonium, qui se dédouble facilement sous l'action de la chaleur en eau, triméthylamine et cycloheptadiène.

### 3. — Amines tropiques monocycliques saturées.

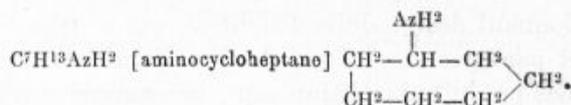
On comprend dans ce groupe la subérylamine ou aminocycloheptane et son dérivé diméthylaminé : le diméthylaminocycloheptane ou méthyltropane.

(1) WILLSTAETTER, A. L., 317, 286.

Ces composés sont saturés d'hydrogène : aussi ne décolorent-ils pas la solution acide de permanganate de potassium.

Ainsi que le prévoit la théorie, ils ne présentent pas d'isomères.

#### 1. Subérylamine.



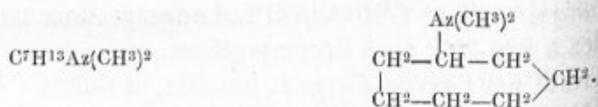
La subérylamine n'est pas, à proprement parler, un dérivé de la tropine; aussi ne sera-t-elle étudiée que très succinctement. On l'obtient :

1° En réduisant la subéroxime par le sodium et l'alcool (1);

2° Le composé, étudié plus loin sous le nom d'*anhydroecgonine*  $C^9H^{13}AzO^2$  donne, par « méthylation ultime » de son éther méthylique, l'acide  $\beta$ -cycloheptatriènegcarbonique  $C^7H^7-CO^2H$  (2), transformable par réduction en acide cycloheptanecarbonique  $C^7H^{13}-CO^2H$ . Or l'amide de cet acide, traité par le brome et le soude, donne l'amicycloheptane  $C^7H^{13}.AzH^2$ , ou subérylamine.

La subérylamine est un liquide incolore bouillant à 169°.

#### 2. Diméthylaminocycloheptane.



Cette base est intéressante surtout par ses dérivés bromés et chlorés, qui permettent de passer par « alkylation intramoléculaire » des bases tropiques monocycliques à deux bases bicycliques, la tropidine et l'hydrotropidine ou tropane.

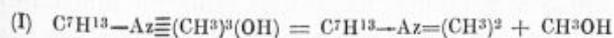
**Formation.** — On obtient le diméthylaminocycloheptane :

1° Au moyen de la subérylamine ou aminocycloheptane. L'iodure de méthyle, réagissant en excès sur cette base, donne en effet l'iodure de subéryltriméthylammonium que

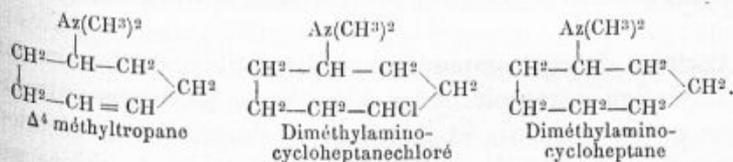
(1) MARKOWNIKOFF, *Jour. la Soc. phys. chim. russe*, 25, 375.

(2) WILLSTAETTER, *A. L.*, 317, 235.

l'on transforme au moyen de l'oxyde d'argent en hydroxyde correspondant, et celui-ci distillé en présence de l'eau, donne le diméthylaminocycloheptane dans une réaction secondaire (I), la réaction principale (II) produisant du cycloheptène.



2° Nous avons vu que l' $\alpha$ -méthyltropidine ou diméthylaminocycloheptadiène, amine doublement incomplète, fixe facilement deux atomes d'hydrogène en donnant le  $\Delta^4$  méthyltropane ou diméthylaminocycloheptène, qui ne renferme plus qu'une seule double liaison; mais la réduction s'arrête à ce terme et ne va pas jusqu'au diméthylaminocycloheptane. On peut y arriver en fixant une molécule d'acide chlorhydrique sur le  $\Delta^4$  méthyltropane, puis en réduisant par le zinc et l'acide iodhydrique le diméthylaminocycloheptanechloré obtenu :



**Propriétés.** — Le diméthylaminocycloheptane est une huile incolore, d'odeur narcotique, de densité 0,868 à 14°. Elle bout à 190° (corr.).

Son *chlorhydrate*  $\text{C}^7\text{H}^{13}\text{Az}(\text{CH}^3)^2.\text{HCl}$  est très déliquescent; son *chloroplatinate*  $[\text{C}^7\text{H}^{13}\text{Az}(\text{CH}^3)^2.\text{HCl}]^2\text{PtCl}^4$  cristallise de sa solution aqueuse chaude en tablettes rouge orangé fusibles à 190-193°.

L'*iodométhylate*  $\text{C}^7\text{H}^{13}\text{Az}(\text{CH}^3)^2\text{I}$  ou iodure de cycloheptanetriméthylammonium s'obtient en faisant réagir un excès d'iode de méthyle, soit sur la subérylamine, soit sur le diméthylaminocycloheptane. Il cristallise dans l'alcool en prismes brillants, fusibles à 260° avec décomposition.

Traité par l'oxyde d'argent, il donne l'*hydroxyde de cycloheptanetriméthylammonium*, que la chaleur dédouble

comme nous l'avons vu, d'une part et pour la plus grande partie en eau, triméthylamine et hydrotropilidène, et d'autre part en diméthylaminocycloheptane et alcool méthylique.

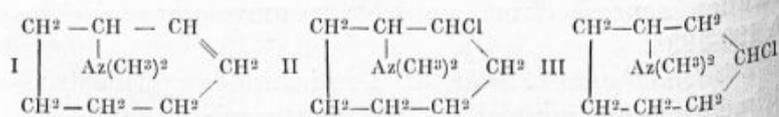
*Diméthylaminocycloheptanes monochlorés*  $C_7H^{12}ClAz(CH_3)$ . — Les chlorhydrates des  $\Delta^2$ ,  $\Delta^3$ ,  $\Delta^4$  méthyltropanes ou diméthylaminocycloheptènes, fixent tous trois une molécule d'acide chlorhydrique, qui vient saturer leur double liaison et donner les chlorhydrates des méthylaminocycloheptanes monochlorés.

On les obtient tous de la même manière, soit en saturant à froid de gaz chlorhydrique la solution aqueuse des méthyltropanes (1), soit en faisant passer à refus un courant du même gaz dans leurs chlorhydrates maintenus en fusion (Willstaetter).

Les bases chlorées libres forment des huiles fortement alcalines que l'on peut caractériser au moyen de leurs chloroplatinates. Dans toutes, le chlore est facile à remplacer soit par de l'hydrogène, ce qui donne, nous l'avons vu, le diméthylaminocycloheptane, soit par un oxhydryle, ce qui produit des amines alcools dont il sera dit quelques mots plus loin.

Certains de ces composés sont susceptibles de donner par « alkylation intramoléculaire » des bases bicycliques (tropidine et isotropidine), et l'aptitude à donner cette réaction dépend seulement de la situation de l'atome de chlore par rapport à l'atome d'azote.

Par exemple, les deux dérivés d'addition (II et III) du  $\Delta^2$  méthyltropane (I) ne peuvent donner lieu à la formation d'une double chaîne fermée. La fermeture de la double chaîne par « alkylation intramoléculaire »,



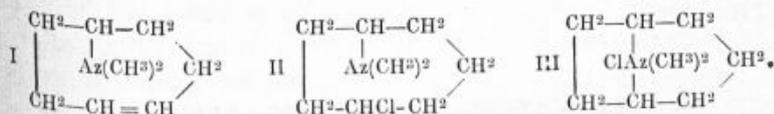
ne pourrait en effet se réaliser qu'avec le composé (III) et donnerait alors un noyau azoté à trois atomes de carbone;

(1) MERLING, *A. L.*, 264, 310.

or on sait (1) que celui-ci est extrêmement fragile et qu'il est rompu par les acides minéraux étendus; aussi ne se forme-t-il pas.

Au contraire, les dérivés d'addition des  $\Delta^3$  et  $\Delta^4$  méthyltropans donnent lieu à la formation de la double chaîne du tropane, ainsi que nous allons le voir.

Dans le  $\Delta^4$  méthyltropane (I), les deux atomes de carbone réunis par la double liaison sont symétriquement placés par rapport à l'atome d'azote : l'addition d'une molécule d'acide chlorhydrique donne cependant lieu à la formation de deux diméthylaminocycloheptanes chlorés isomères (II), qui ne peuvent être que des isomères stéréochimiques *cis* et *trans*.



L'isomère *cis*, légèrement chauffé, donne avec facilité, par « alkylation intramoléculaire » le chlorure de tropaneméthylammonium (III); l'isomère *trans* ne donne la même réaction que vers la température de 200°, ce qui permet de le séparer de son isomère *cis*.

Le  $\Delta^3$  méthyltropane donne, d'après Willstaetter (2), exactement les mêmes produits d'addition chlorhydrique que son isomère  $\Delta^4$  : il ne se produirait sous ses deux formes *cis* et *trans*, qu'un seul des deux isomères de position dont la formation serait possible théoriquement.

Diméthylaminocycloheptanes dibromés  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{Br}_2.\text{Az}(\text{CH}_3)_2$ .

— Les dibromures des trois méthyltropans se préparent très facilement en faisant réagir la proportion théorique de brome sur les bromhydrates de ces bases dissous, soit dans l'acide bromhydrique à 25 %, soit dans l'acide acétique (3).

Ce sont des huiles lourdes, incolores, fortement réfringentes, à réaction alcaline.

Le dérivé d'addition du  $\Delta^2$  méthyltropane reste inaltéré

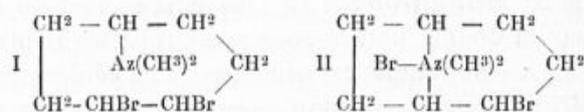
(1) HOWARD et MARCKWALD, *B.*, 32, 2036.

(2) *A. L.*, 347, 319.

(3) WILLSTAETTER, *A.*, 317, 228, 353.

lorsqu'on le chauffe au bain-marie et se détruit à une température plus élevée.

Au contraire, les dérivés d'addition des  $\Delta^3$  et  $\Delta^4$  méthyltropanes (I) se transforment déjà à la température ordinaire, mais surtout à celle du bain-marie en leur isomère bicyclique, le bromure de bromotropaneméthylammonium (II).



Les considérations développées à propos des dérivés d'addition chlorhydrique de ces mêmes bases nous dispensent d'insister.

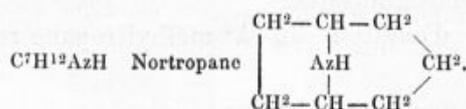
### III. — AMINES TROPIQUES BICYCLIQUES

Ainsi que nous venons de le voir, certains dérivés halogénés des bases tropiques monocycliques donnent par « alkylation intramoléculaire » les bases tropiques bicycliques. Les considérations théoriques expliquant cette réaction de formation d'un double noyau ont été développées au Chapitre III ; nous n'y reviendrons pas.

Le noyau des bases tropiques bicycliques se trouve ainsi constitué par la réunion d'un noyau pyridique et d'un noyau pyrrolique; la preuve en a été faite d'ailleurs au Chapitre II.

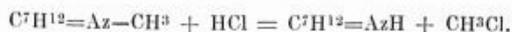
Ce groupe des bases tropiques bicycliques comprend à la fois des composés saturés comme la *norhydrotropidine* et des composés incomplets comme la *tropidine* et l'*isotropidine*. Nous commencerons leur étude par les premiers.

#### 1. Norhydrotropidine.



La norhydrotropidine a été obtenue pour la première fois

par Ladenburg (1) en distillant l'hydrotropidine dans un courant de gaz chlorhydrique sec.



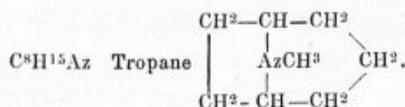
**Préparation.** — Le produit de la réaction précédente renferme à l'état de chlorhydrates la norhydrotropidine formée et une notable quantité d'hydrotropidine non transformée. Pour les séparer, on ajoute à leur solution acide du nitrite de sodium : l'acide azoteux devenu libre n'a aucune action sur l'hydrotropidine, amine tertiaire, tandis qu'il transforme la norhydrotropidine, amine secondaire, en son dérivé nitrosé composé neutre que l'on peut séparer par agitation avec de l'éther. On le dissout ensuite dans l'acide chlorhydrique concentré, qui détruit le dérivé nitrosé en formant du chlorhydrate de norhydrotropidine.

**Propriétés.** — La norhydrotropidine est une matière cristalline, transparente, fondant vers 60° et entrant en ébullition au voisinage de 161°. Elle est très soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther.

Son dérivé nitrosé  $C^7H^{12}Az-AzO$  cristallise dans l'éther en gros cubes fusibles à 116-117°.

Le chlorhydrate de norhydrotropidine se décompose sans fondre à 280-285°. Distillé sur la poudre de zinc, il donne naissance à l'*α*-éthylpyridine. Le chloroplatinate  $(C^7H^{12}Az.HCl)_2PtCl_4$  se décompose, sans fondre, au-dessus de 225°.

### 3. Hydrotropidine.

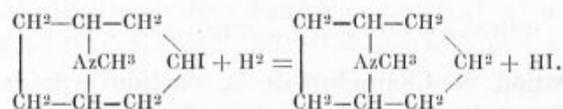


L'hydrotropidine a été découverte par Ladenburg (2) dans les produits de la réduction par le zinc et l'acide chlorhydrique de l'iodhydrate de tropane iodé, résultant

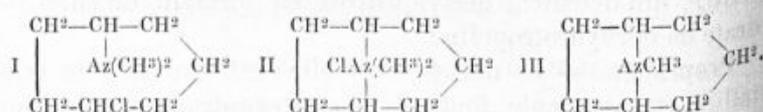
(1) *B.*, 20, 1648 (1887).

(2) *B.*, 16, 1408 (1883).

lui-même de l'action de l'acide iodhydrique sur la tropidine.



La synthèse totale est due à Willstaetter (1) qui l'obtient en partant du *cis* diméthylaminocycloheptane monochloré (I). Ce composé donne très facilement, ainsi que nous l'avons vu, par « alkylation intramoléculaire », le chlorure de tropane méthylammonium (II); enfin, ce dernier, détruit par distillation sèche, se dédouble en chlorure de méthyle et hydrotropidine (III).



**Préparation.** — On prépare l'hydrotropidine par la méthode de Ladenburg, modifiée par Merling (2), c'est-à-dire que l'on traite le bromhydrate de tropidine hydrobromée par le zinc et l'acide sulfurique. La liqueur est ensuite alcalinisée par la soude, puis distillée dans un courant de vapeur d'eau. On sépare la base distillée, on la sèche sur la baryte et on la rectifie.

**Propriétés.** — L'hydrotropidine est un liquide incolore, bouillant à 167°,5-168°,5. Sa densité à 15° est 0,9259. Comme les autres bases tropiques, elle est peu soluble dans l'eau surtout à chaud.

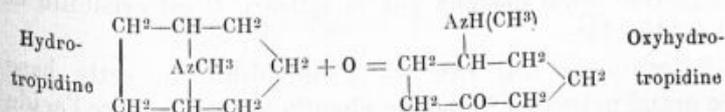
L'hydrotropidine C<sup>8</sup>H<sup>15</sup>Az, agitée, pendant quelques jours, avec de l'eau oxygénée, s'y dissout entièrement et donne naissance à une base que Merling a nommée *oxyhydrotropidine* (3) C<sup>8</sup>H<sup>15</sup>AzO. Il est bien probable que, dans cette réaction, l'eau oxygénée s'est comportée avec l'hydrotropidine comme elle le fait avec la pipéridine, les α et β pipécolines, la

(1) *A. L.*, 317, 327.

(2) *B.*, 35, 3124.

(3) *B.*, 25, 3124.

conicine (1) : sa chaîne bicyclique a dû s'ouvrir pour donner naissance à une aminocétone monocyclique, suivant la réaction :



*Chlorhydrate*  $\text{C}^8\text{H}^{15}\text{Az.HCl}$ . — Aiguilles déliquescentes, très solubles dans l'eau. *Chloroaurate*  $\text{C}^8\text{H}^{15}\text{Az.HCl.AuCl}^3$ . — Cristallisé dans l'alcool, il forme des feuillets jaunes d'or, fusibles à  $234^{\circ}$ - $233^{\circ}$  avec décomposition.

*Chloroplatinate*  $(\text{C}^8\text{H}^{15}\text{Az.HCl})^2\text{PtCl}^4$ . — La solution concentrée de ce sel, dans l'eau bouillante, laisse déposer par refroidissement des aiguilles rouge orangé, qui se transforment très rapidement dans le liquide refroidi en petites tablettes quadratiques, fusibles à  $220^{\circ}$ - $221^{\circ}$  (2). Le *picrate*  $\text{C}^8\text{H}^{15}\text{Az.C}^6\text{H}^2(\text{AzO}^3)^3(\text{OH})$  fond à  $280^{\circ}$ - $281^{\circ}$  en se décomposant.

**Dérivés bromés et iodés de l'hydrotropidine ou tropane.** — Ces composés s'obtiennent en fixant les halogènes ou les hydracides sur la tropidine, dont la double liaison se trouve ainsi saturée.

*3-Bromotropane*  $\text{C}^8\text{H}^{15}\text{BrAz}$ . — Cette base est encore nommée *tropidine hydrobromée*  $\alpha$ ; son bromhydrate s'obtient en chauffant à  $100^{\circ}$ , pendant 80 heures en tubes scellés, la tropidine (100 grammes) avec une solution saturée d'acide bromhydrique, dans l'acide acétique (550 grammes) (3).

La base libre est une huile incolore, qui bout à  $109^{\circ}$  sous  $7^{\text{mm}}$ ,5. Sa densité à  $16^{\circ}$  est 1,3682.

Chauffée avec de l'eau, ou mieux avec de l'acide sulfurique étendu, elle échange son brome contre un oxhydryle et donne la  *$\psi$ -tropine* (Willstaetter).

Son bromhydrate  $\text{C}^8\text{H}^{14}\text{BrAz.HBr}$  fond à  $219$ - $220^{\circ}$ ; son chlorhydrate fond vers  $210$ - $211^{\circ}$  en se décomposant; son chloroaurate fond à  $157$ - $158^{\circ}$ .

(1) WOLFFENSTEIN, B., 25, 2777; 26, 2991; 28, 1459.

(2) LIWEN, B., 20, 1648; WILLSTAETTER et IGLAUER, B., 33, 1170.

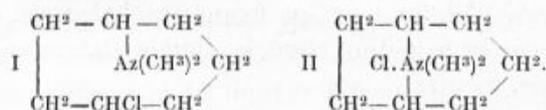
(3) EINHORN, B., 23, 2889; WILLSTAETTER, A. L., 326, 33.

*Tropidine hydrobromée*  $\beta$   $C^8H^{14}BrAz$ . — En même temps que le dérivé  $\alpha$  dont nous venons de parler, Einhorn avait encore obtenu un composé isomère, plus soluble que lui dans l'alcool, qu'il désigna par la lettre  $\beta$ . Il est cristallin et fond à 113-114°.

*3-Iodotropane*  $C^8H^{14}IAz$ . — L'iodhydrate de cette base iodée prend naissance lorsqu'on chauffe la *tropine* avec l'acide iodhydrique (1). Il fond à 197°; les alcalis séparent de sa solution aqueuse la base iodée, huile lourde, très réfringente.

*Hydroxyde de tropaneméthylammonium*.  $C^7H^{12}Az(CH^3)^2(OH)$ . — Ce composé s'obtient en faisant réagir l'oxyde d'argent humide, sur le chlorure ou l'iodure de tropane méthylammonium.

Le *chlorure de tropaneméthylammonium*  $C^7H^{12}Az(CH^3)^2Cl$  (II) se produit, comme nous l'avons déjà vu, par « alkylation intramoléculaire », lorsqu'on chauffe à 100°, son isomère le 1-diméthylamino-4-chlorocycloheptane (I).



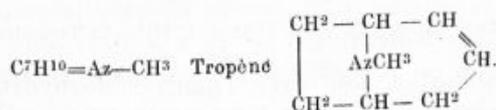
On le purifie par cristallisation dans l'alcool. Chauffé, il reste inaltéré jusqu'à 300°, puis se dédouble à plus haute température en chlorure de méthyle et hydrotropidine. Son chloroaurate fond à 290°.

L'*iodure de tropaneméthylammonium*  $C^7H^{12}Az(CH^3)^2I$  se précipite immédiatement à l'état cristallin, lorsqu'on ajoute une solution d'iodure de potassium à la solution concentrée du chlorure correspondant. Il forme de petits cristaux incolores, très réfringents, qui restent inaltérés lorsqu'on les chauffe jusqu'à 300°.

Le *bromure de 3-bromotropaneméthylammonium*  $C^7H^{11}Br. Az(CH^3)^2Br$  se forme dans l'action du bromure de méthyle sur le 3-bromotropane.

(1) LADENBURG, *A. L.*, 217, 123; WILLSTÄTTER, *B*, 46, 1408.

### 3. Tropicine.

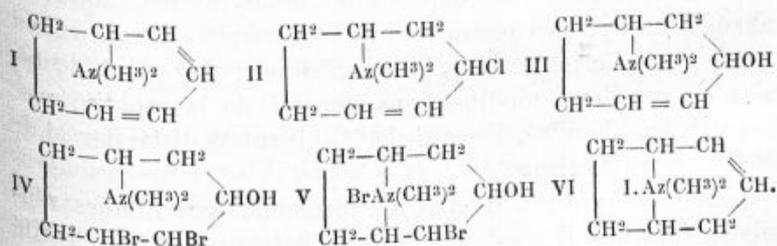


La découverte de la tropidine est due à Ladenburg (1).

**Synthèse.** — Willstaetter en a fait la synthèse totale :

- 1° Par les réactions déjà développées au Chapitre III;
- 2° En partant de l' $\alpha$ -méthyltropidine ou diméthylaminocycloheptène (I). Le dérivé d'addition chlorhydrique de cette base (II), traité à froid par la solution de carbonate de sodium, échange son atome de chlore contre un oxydyle et donne la méthyltropine (III). Or, celle-ci, traitée par le brome, en fixe deux atomes, qui viennent saturer sa double liaison et le bromure de méthyltropine (IV) ainsi formé subit facilement « l'alkylation intramoléculaire » en donnant le bromure de bromotropinéméthylammonium (V).

Enfin, ce sel d'ammonium quaternaire, traité par la poudre de zinc et l'acide iodhydrique, perd une molécule d'eau, tandis que son brome est remplacé par de l'hydrogène : il est ainsi transformé en iodure de tropidinéméthylammonium (VI), d'où il est facile d'extraire la tropidine en le changeant, sous l'action du chlorure d'argent, en chlorure correspondant que l'on soumet à la distillation sèche.

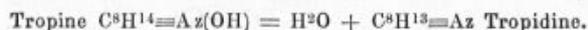


**Formation.** — On obtient encore la tropidine :

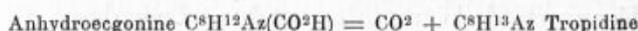
- 1° En chauffant la tropine à 180° avec un mélange d'acide

(1) *A. L.*, 217, 417 (1883).

acétique et d'acide chlorhydrique fumant ou d'acide sulfurique (Ladenburg);



2° En chauffant à 280° avec l'acide chlorhydrique concentré l'anhydroecgonine, alcali dérivé de la cocaïne (1);



3° La tropidine se produit encore lorsqu'on déshydrate à 180° par l'acide chlorhydrique fumant, mélangé d'acide acétique la  $\psi$ -tropine, stéréoisomère de la tropine (2).

**Préparation.** — Obtenue par la méthode de Ladenburg, la tropidine renferme toujours une petite quantité de tropine inaltérée. Pour la purifier, on la soumet plusieurs fois à la distillation dans un courant de vapeur d'eau en interrompant chaque fois l'opération avant que toute la base ait passé: la tropine moins volatile reste dans les résidus (3).

**Propriétés.** — La tropidine est un liquide incolore à odeur de ciguë, bouillant à 163° (corr.). Sa densité à 0° est 0,9467. Elle est plus soluble dans l'eau à froid qu'à chaud et sa solution bleuit le tournesol.

Le *picrate*  $\text{C}^8\text{H}^{13}\text{Az.C}^6\text{H}^2(\text{AzO}^2)^3(\text{OH})$ , très peu soluble dans l'eau à froid, cristallise de ses solutions aqueuses chaudes en longs prismes jaune clair. Le *chloroaurate*  $\text{C}^8\text{H}^{13}\text{Az.HCl.AuCl}^3$  fond à 203° en se décomposant (4). Le *chloroplatinate*  $(\text{C}^8\text{H}^{13}\text{Az.HCl})^2\text{PtCl}^4$  se dépose de ses solutions aqueuses chaudes en prismes jaune orangé clair, qui se transforment peu à peu en cristaux rouge orangé foncé. Le point de fusion de ces deux modifications dépend de la rapidité avec laquelle on chauffe: il est de 217° suivant Willstaetter et de 224° suivant Merling.

L'*iodométhylate*  $\text{C}^8\text{H}^{13}\text{Az.CH}^3\text{I}$  forme de petits cubes réunis en trémies; il n'est pas encore décomposé à 300°. Traité par le chlorure d'argent, il donne le chlorométhylate de tro-

(1) EINHORN, B., 23, 1339 (1890).

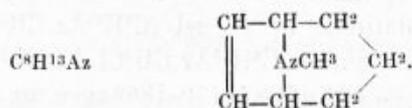
(2) WILLSTAETTER, B., 29, 942.

(3) WILLSTAETTER, A. L., 326, 28.

(4) WILLSTAETTER, A. L., 317, 363.

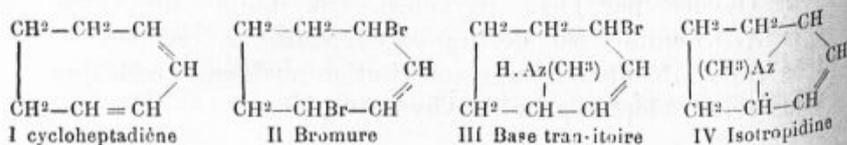


4. Isotropidine.



Willstaetter (1) désigne sous le nom d'isotropidine une base tertiaire, isomère de la tropidine, que l'on obtient en faisant réagir la méthylamine sur le bromure de  $\Delta^3$  cycloheptadiène. Cette base n'a pas encore été beaucoup étudiée; cependant, on peut tirer de la réaction, qui lui donne naissance, de précieuses indications sur sa constitution.

Le brome, en réagissant sur le  $\Delta^3$  cycloheptadiène (I), doit se fixer en 1-4 suivant la règle de Thiele (2); la méthylamine en se substituant à l'un des atomes de brome donnerait la base bromée transitoire (III) et celle-ci, par « alkylation intramoléculaire » produirait l'isotropidine (IV).



L'isotropidine est un liquide incolore; son odeur est analogue à celle de son isomère; elle bout à 160°.

Elle fixe avec facilité une molécule d'iodure de méthyle en donnant l'iodométhylate  $C^8H^{13}Az.CH^3I$ , qui cristallise en tables incolores fusibles à 293° avec décomposition. Le chlorométhylate correspondant donne, avec le chlorure d'or, un chloroaurate fusible à 255-257° en se décomposant et avec le chlorure de platine un chloroplatinate fusible à 234-235° en se décomposant.

IV. — AMINES ALCOOLS OU ALCAMINES TROPIQUES

Les bases tropiques halogénées sont susceptibles d'échanger leur halogène contre un oxydyle en donnant des ami-

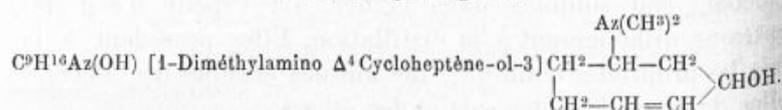
(1) A. L., 317, 366.  
 (2) A. L., 306, 87; 308, 333; 314, 296.



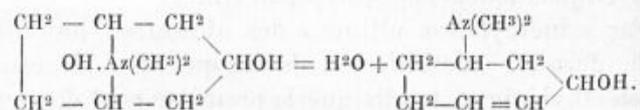
en fixant une molécule d'acide chlorhydrique sur le  $\Delta^4$  méthyltropane (1).

Le 1-diméthylaminocycloheptanol-4 est un liquide épais, incolore, d'odeur faible, bouillant à 251° (corr.). Il est miscible à l'eau, à l'alcool, à l'éther; on n'a pu l'obtenir cristallisé, peut-être est-il formé d'un mélange des isomères *cis* et *trans*.

## 2. $\alpha$ Méthyltropine.



L' $\alpha$ -méthyltropine a été obtenue d'abord par Merling (2), puis par Ladenburg (3), en distillant la dissolution de l'hydroxyde de tropinéméthylammonium.



Tout d'abord, il ne distille que de l'eau, puis de l'eau mélangée d'un peu de base, enfin l' $\alpha$ -méthyltropine passe entre 240 et 245°, mélangée d'un peu de tropine et de diméthylamine. On la sèche sur la potasse solide et on la rectifie.

L' $\alpha$ -méthyltropine est une huile incolore, presque inodore, à réaction fortement alcaline, bouillant à 247-248° (corr.) en se décomposant un peu; sous la pression de 12 millimètres de mercure, elle distille au contraire sans altération à 130-131°. Elle est très soluble dans l'eau et l'alcool, très peu soluble dans l'éther.

**Dérivés.** — Le chlorhydrate d' $\alpha$ -méthyltropine est extrêmement soluble dans l'eau; le chloroplatinate  $(\text{C}^9\text{H}^{17}\text{AzO} \cdot \text{HCl})^2 \text{PtCl}_6$  est très soluble dans l'eau et cristallise en prismes orangés; le chloroaurate  $\text{C}^9\text{H}^{17}\text{AzO} \cdot \text{HCl} \cdot \text{AuCl}_3$ , d'abord huileux, se concrète bientôt en cristaux prismatiques.

(1) WILLSTAETTER, A. L., 326, 7.

(2) A. L., 216, 332.

(3) A. L., 317, 130.

L'iodométhylate  $C^9H^{17}AzO.CH^3I$  se produit dans une réaction énergique, lorsqu'on mélange l'iodure de méthyle à la solution aqueuse d' $\alpha$ -méthyltropine. Il est déliquescent, extrêmement soluble dans l'eau, peu soluble à froid, plus soluble à chaud dans l'alcool. Distillé avec la potasse, il donne de la triméthylamine et du tropilidène  $C^7H^8$ .

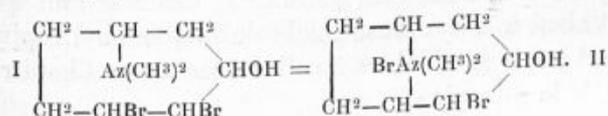
L'hydroxyde correspondant est une base fortement alcaline qui se dédouble à la distillation en tropilidène, eau et triméthylamine; en même temps, il se produit un peu de tropilène  $C^7H^{10}O$  et d'une base que Merling a nommée  $\gamma$ -méthyltropine. Celle-ci est évidemment l' $\alpha$ -méthyltropine régénérée dans la réaction :



L' $\alpha$ -méthyltropine possède un oxhydryde alcoolique, aussi donne-t-elle, avec l'anhydride benzoïque, l'éther correspondant  $C^9H^{16}AzO-CO-C^6H^5$ , dont le chlorhydrate cristallise dans un mélange d'éther et d'alcool en prismes fins et soyeux, fusibles à 171-172°.

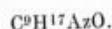
Si l'on ajoute du brome dissous dans le chloroforme à la solution concentrée du bromhydrate d' $\alpha$ -méthyltropine, ce sel fixe 2 Br et l'on voit se précipiter le bromhydrate du bromure de méthyltropine  $\alpha$   $C^9H^{17}AzOBr^2.HBr$ .

La base bromée (I) libre est une huile soluble dans l'éther qui s'isomérisse très rapidement, par « alkylation intramoléculaire », en donnant le bromure de bromotropinéméthylammonium (II) insoluble dans l'éther.



Cette réaction permet ainsi de passer de l' $\alpha$ -méthyltropine, alcalamine monocyclique à un dérivé d'une alcalamine bicyclique.

### 3. $\beta$ Méthyltropine.



La constitution de ce composé est inconnue. On l'obtient

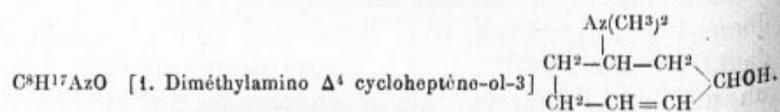
en agitant pendant longtemps le tropilène C<sup>7</sup>H<sup>10</sup>O avec une solution aqueuse de diméthylamine. Le tropilène se dissout peu à peu. On évapore la solution dans le vide au-dessus de l'acide sulfurique et on distille le résidu (1).

La β-méthyltropine passe à la distillation entre 198 et 205°.

Elle est liquide et se dédouble en tropilène et diméthylamine lorsqu'on la chauffe avec l'acide chlorhydrique.

Son *chloroplatinate* est soluble en toutes proportions dans l'eau et difficilement cristallisable. Son *chloroaurate* C<sup>9</sup>H<sup>17</sup>AzO.HCl.AuCl<sup>3</sup> se précipite à l'état huileux, mais se concrète bientôt.

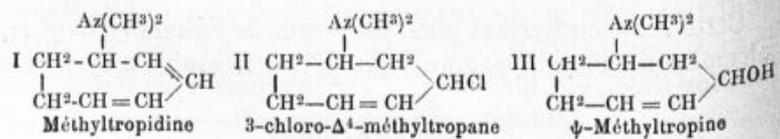
#### 4. Dés ψ-Méthyltropine.



On obtient cette alcalamine :

1° Par le procédé qui a fourni son stéréo-isomère, l'α-méthyltropine, en décomposant par la chaleur l'hydroxyde de ψ-tropinéméthylammonium (2) ;

2° En fixant une molécule d'acide chlorhydrique sur l'α-méthyltropidine (I), puis en remplaçant par un oxhydryle l'atome de chlore du 3-chlorométhyltropane (II) obtenu. Il suffit pour cela, de faire réagir à froid sur ce composé une solution de bicarbonate de sodium (3). Les réactions qui conduisent ainsi à la synthèse totale de la ψ-méthyltropine (III), sont tout à fait semblables à celles décrites au Chapitre III à propos de la ψ-tropine.



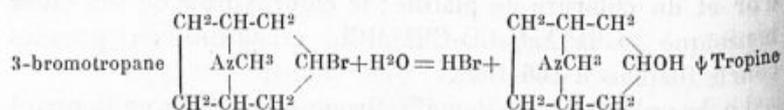
(1) LADENBURG, B., 14, 2404.

(2) WILLSTAETTER, 326, 15.

(3) A. L., 326, 2, 15.



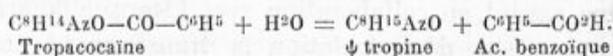
**Formation.** — 1° La tropidine synthétique, traitée par l'acide bromhydrique, donne le 3-bromotropane qui peut être transformé en  $\psi$ -tropine en le chauffant en tubes scellés à 205-215° pendant quatre heures avec de l'acide sulfurique étendu (Willstaetter);



2° On peut encore l'obtenir au moyen de la tropine, qui se transforme en son isomère la  $\psi$ -tropine, lorsqu'on la fait bouillir longtemps avec une solution d'alcool amylique sodé dans l'alcool amylique (1);

3° Cette isomérisation peut encore être effectuée en transformant d'abord par oxydation la tropine  $\text{C}^8\text{H}^{15}\text{AzO}$  en acéto correspondante, la tropinone  $\text{C}^8\text{H}^{13}\text{AzO}$ , puis réduisant celle-ci par la poudre de magnésium et l'acide chlorhydrique concentré, ou par le sodium et l'alcool absolu (2).

**Préparation.** — On prépare la  $\psi$ -tropine en dédoublant son éther benzoïque, la tropacocaïne, par ébullition avec l'acide chlorhydrique concentré :



Le produit de la réaction est rendu alcalin par l'addition de soude et l'on extrait au moyen de l'éther la  $\psi$ -tropine précipitée. On la purifie ensuite en la faisant recristalliser dans un mélange d'éther de pétrole et de benzine.

**Propriétés.** — La  $\psi$ -tropine cristallise de sa solution dans la ligroïne en prismes orthorhombiques fusibles à 108-109°. Elle bout à 240-241° (non corr.). Elle est inactive sur la lumière polarisée. L'eau et l'alcool la dissolvent abondamment en donnant des solutions très alcalines. Elle n'est pas entraînée à la distillation par un courant de vapeur d'eau, ce qui la distingue de son stéréo-isomère, la tropine, très légèrement volatile dans ces conditions.

(1) WILLSTAETTER, *B.*, 29, 944.  
 (2) WILLSTAETTER, *B.*, 29, 936.



molécule d'eau. Plusieurs savants cherchèrent à résoudre ce problème.

Depuis longtemps déjà Ladenburg (1) avait annoncé qu'en traitant la tropidine à basse température par l'acide bromhydrique, on obtient une base présentant les caractères de la tropine; mais ses expériences n'ont pu être répétées avec succès qu'en modifiant ces conditions expérimentales.

Plus tard, Einhorn (2), fixant une molécule d'acide bromhydrique sur la tropidine, obtint deux produits d'addition qu'il distingua par les lettres  $\alpha$  et  $\beta$ . Le dérivé  $\beta$ , qui était le moins abondant, lui fournit par hydrolyse une très petite quantité d'une base dont le chloroplatinate avait le point de fusion du sel correspondant de la tropine. Quant au dérivé  $\alpha$ , que nous avons étudié sous le nom de 3-bromotropane, il ne lui donna pas de tropine; aussi Einhorn doutait-il que, dans ces dérivés bromés, l'atome du brome fut placé comme l'oxhydryle de la tropine.

Cependant Willstaetter, reprenant l'étude de cette réaction, montra que le dérivé d'addition  $\alpha$  se forme seul dans certaines conditions, précisées plus haut, à propos des dérivés bromés de la tropidine, et que, chauffé à 200° avec l'eau ou l'acide sulfurique étendu, il donne, non pas la tropine, mais son stéréoisomère la  $\psi$ -tropine (3). Enfin, tout récemment (4), il est parvenu à transformer celle-ci en tropine.

Le même savant a montré, de plus, qu'en traitant à froid la tropidine par l'acide bromhydrique, il ne se forme pas trace de tropine. Entre temps, Ladenburg a néanmoins réclamé la priorité de la synthèse de ce composé (5). Il semble bien cependant que Ladenburg n'a pas déterminé, dès sa première publication, les conditions exactes de sa formation: en tout état de cause, il n'a pu obtenir, à cette époque, qu'un mélange de tropine et de  $\psi$ -tropine.

*Transformation de la  $\psi$ -tropine en tropine.* — On la réalise

(1) *B.*, 23, 1780.

(2) *B.*, 23, 2889.

(3) *B.*, 34, 3162.

(4) *B.*, 35, 1870.

(5) *B.*, 35, 1159, 2295, 2538.

en oxydant tout d'abord la  $\psi$ -tropine  $C^8H^{15}AzO$  au moyen de l'acide chromique : la réaction, décrite plus loin, donne l'acétone correspondante, la tropinone  $C^8H^{13}AzO$ . La réduction de celle-ci redonne, en général, la  $\psi$ -tropine ; mais elle fournit la tropine, lorsqu'elle est effectuée par l'action à froid de l'acide iodhydrique et de la poudre de zinc.

La solution de 10<sup>gr</sup> de tropinone dans 120<sup>gr</sup> d'acide iodhydrique ( $D = 1,96$ ), est refroidie à 0° et agitée à la turbine. On y ajoute, dans l'espace d'une heure et par très petites quantités à la fois, 20<sup>gr</sup> de poudre de zinc. Après vingt-quatre heures de contact, on ajoute, au mélange un grand excès de lessive de soude concentrée et l'on extrait, à l'éther le mélange de bases : tropinone non transformée,  $\psi$ -tropine régénérée, tropine et tropane  $C^8H^{13}Az$  provenant d'une réduction plus complète.

Pour séparer le tropane, on chauffe le mélange de bases dans un courant de vapeur d'eau qui l'entraîne et l'on poursuit l'opération tant que le distillat présente l'odeur du tropane et se trouble lorsqu'on le chauffe.

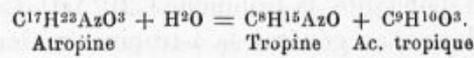
On se débarrasse de la tropinone en traitant le mélange de bases par l'amalgame de sodium en liqueur légèrement acide, et l'on sépare le tropane formé par une nouvelle distillation, dans un courant de vapeur d'eau.

Enfin, on sépare l'une de l'autre les deux tropines, par cristallisation fractionnée de leurs picrates. Pour cela, on verse le mélange des deux alcalines dans une dissolution froide et saturée d'acide picrique (1,16 %) renfermant la quantité théoriquement nécessaire de cet acide pour la saturation. On obtient ainsi une abondante cristallisation de picrate de tropine, l'eau-mère gardant la totalité de son isomère. Le picrate de tropine, ainsi obtenu, devient absolument pur, après une ou deux cristallisations dans l'eau (1).

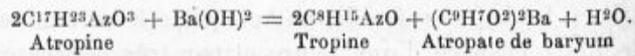
**Formation.** — La tropine s'obtient plus facilement en hydrolysant l'atropine ou la belladonine sous l'action de l'eau de baryte ou de l'acide chlorhydrique. Le dernier de ces réactifs

(1) WILLSTAETTER et IGLAUER, *B.*, 33, 1173.

dédouble l'atropine, éther tropique de la tropine en ses deux composants. (Lossen) (1).



L'eau de baryte détermine, en outre, la déshydratation de l'acide tropique, qui devient acide atropique (Kraut) (2).



**Préparation.** — On la prépare par la réaction de Kraut, en faisant bouillir l'atropine avec de l'eau de baryte saturée. On précipite la baryte en excès par l'acide carbonique, on acidule par l'acide chlorhydrique et l'on agite avec de l'éther, qui enlève l'acide atropique. La dissolution aqueuse est alors traitée par l'oxyde d'argent; on filtre pour séparer le chlorure d'argent, puis on précipite l'argent, que renferme en petite quantité la solution, en la traitant par l'hydrogène sulfuré. Elle ne renferme plus alors que la tropine qu'elle fournit par évaporation.

**Propriétés.** — La tropine cristallise dans l'éther sec en grandes tables incolores, fusibles à 63° (3). Elle bout à 233° (corr.). Sa densité à 76° est 1,0392. Elle est très hygroscopique et se liquifie à l'humidité; aussi ne peut-on l'obtenir cristallisée en évaporant sa solution aqueuse. Ses dissolutions sont fortement alcalines. Elle n'est pas mydriatique, alors que certains de ses éthers, comme l'atropine, l'homatropine, dilatent fortement la pupille.

*Dérivés de la fonction amine de la tropine.* — Le *chlorhydrate* C<sup>8</sup>H<sup>15</sup>AzO.HCl est anhydre; il donne, avec le bichlorure de mercure, un sel double C<sup>8</sup>H<sup>15</sup>AzO.HCl<sub>6</sub>HgCl<sub>2</sub>, qui fond à 246°, en brunissant. Le *chloroplatinate* (C<sup>8</sup>H<sup>15</sup>AzO.HCl)<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> cristallise dans l'eau en grandes tables rhomboidales obliques orangées, fusibles à 198-200° avec décomposition. Le *chloroaurate* C<sup>8</sup>H<sup>15</sup>AzO.HCl.AuCl<sub>3</sub> forme de grandes tables tricliniques jaunes, devenant opaques avec le

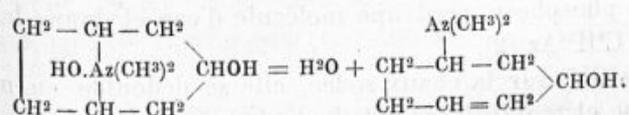
(1) A. L., 131, 43; 138, 230.

(2) A. L., 128, 280; 132, 87; 148, 276.

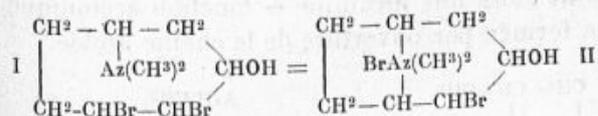
(3) SCHMIDT, A. L., 208, 214.

temps, fusibles à 202° avec décomposition. Le *picrate*  $C^9H^{15}AzO.C^6H^2(AzO^2)^3(OH)$  cristallise par refroidissement de sa solution aqueuse en fines aiguilles jaunes ou en tablettes hexagonales allongées, se colorant en brun à 270° et se décomposant à 275°.

La tropine est une base tertiaire, aussi se combine-t-elle à l'iodure de méthyle en donnant l'*iodométhylate* (I)  $C^9H^{15}AzO.CH^3I$ , qui cristallise dans l'alcool faible en petits cubes brillants. L'oxyde d'argent le transforme en hydroxyde correspondant, dont la distillation donne naissance à l' $\alpha$ -méthyltropine, par rupture de la chaîne azotée.



Le *bromométhylate de 4-bromotropine* ou *bromure de 4-bromotropine méthylammonium*  $C^9H^{14}BrAzO.CH^3Br$  (II) prend naissance, comme nous l'avons déjà vu, dans l'isomérisation à la température ordinaire du dérivé d'addition bromé de l' $\alpha$ -méthyltropine.



Cristallisé dans l'alcool, il forme des aiguilles incolores fusibles vers 233° en se décomposant.

L'amalgame de sodium en liqueur faiblement acide ou le zinc et l'ammoniaque lui enlèvent ses deux atomes de brome, ouvrent sa chaîne azotée et régénèrent l' $\alpha$ -méthyltropine. Au contraire, la poudre de zinc et l'acide iodhydrique concentré lui enlèvent son brome sans ouvrir la chaîne; mais en même temps une molécule d'eau se trouve éliminée et l'on obtient l'iodométhylate de tropidine.

*Dérivés de la fonction alcool de la tropine.* — La tropine est une amine alcool; aussi donne-t-elle avec les acides des éthers que Ladenburg a nommé des *tropéines* dont l'atro-

(1) MERLING, A. L., 216, 330; LADENBURG, A. L., 217, 129.

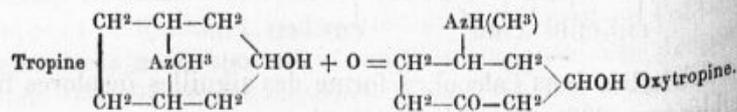
pine est le plus important. Il sera fait une étude spéciale de chacun de ces éthers.

Comme tous les alcools, la tropine se combine à l'isocyanate de phényle en donnant un phényluréthane l'*urétropine*  $C^8H^{14}Az.CO^2AzH.C^6H^5$ . Ce composé cristallise dans l'éther en prismes transparents fusibles à  $170^\circ$ , solubles dans l'alcool, peu solubles dans la benzine (1).

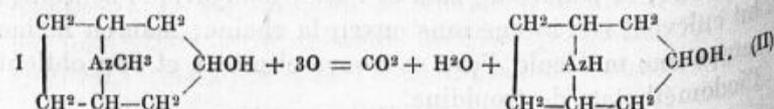
**Réactions.** — La tropine  $C^8H^{15}AzO$ , chauffée à  $180^\circ$  avec un mélange d'acide chlorhydrique fumant et d'acide acétique, ou bien à  $165^\circ$  avec un mélange d'acide sulfurique concentré et d'acide acétique, ou encore à  $140^\circ$  avec l'acide iodhydrique et le phosphore, perd une molécule d'eau et donne la *tropidine*  $C^8H^{13}Az$  (2).

Distillée sur la chaux sodée, elle se dédouble en méthylamine et *tropilidène*  $C^7H^8$  (Ladenburg).

L'eau oxygénée transforme la tropine  $C^8H^{15}AzO$  en une alcalamine  $C^8H^{15}AzO^2$ , que Merling a nommée *oxytropine* (3); il est très probable que, dans cette réaction, l'eau oxygénée s'est comportée avec la tropine comme elle le fait avec la pipéridine, les  $\alpha$  et  $\beta$  pipécolines, la conicine (4) : l'oxytropine serait alors une alcalamine à fonction acétonique monocyclique formée par ouverture de la chaîne azotée.



Oxydée par le permanganate de potassium alcalin, la tropine (I) donne une base secondaire, la *tropigénine* ou *nor-tropanol* (II) (5).



(1) PETIT et POLONOWSKI, *Bull.*, (3), 9, 1017.

(2) LADENBURG, *A. L.*, 217, 117.

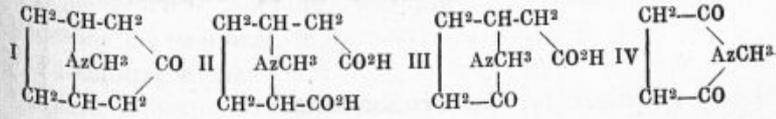
(3) *B.*, 25, 3124.

(4) WOLLFENSTEIN, *B.*, 25, 2777; 26, 2991; 28, 1459.

(5) MERLING, *A. L.*, 216, 340.

L'acide chromique en solution dans l'acide acétique, transforme la tropine  $C^8H^{15}AzO$  en acétone correspondante la *tropinone*  $C^8H^{13}AzO$  (1).

En présence de l'acide sulfurique, l'acide chromique pousse l'oxydation plus loin et permet d'obtenir successivement l'*acide tropinique*  $C^8H^{13}AzO^4$  ou *n*-méthylpyrrolidine- $\alpha\alpha$ -acétique carbonique (II), l'*acide ecgonique*  $C^7H^{11}AzO^3$  ou *n*-méthylpyrrolidone- $\alpha$ -acétique (III), enfin le *méthylsuccinimide*  $C^5H^7AzO^2$  ou *n*-méthylpyrrolidone (I) (2).



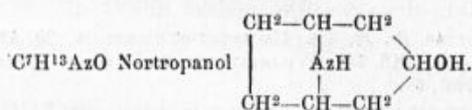
(1) WILLSTAETTER, *B.*, 29, 396; CIAMICIAN et SILBER, *B.*, 29, 490.

(2) MERLING, *A. L.*, 216, 348; WILLSTAETTER, *Berichte der deutsch. pharmaceut. Gesellschaft* (1903), 64.

## CHAPITRE V

### Dérivés d'oxydation de la tropine.

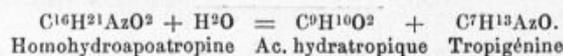
#### 1. Tropigénine.



La tropigénine se produit lorsqu'on oxyde avec précaution la tropine par le permanganate de potassium en solution alcaline maintenue à 0° (1).



Elle prend aussi naissance dans le dédoublement par l'eau de baryte de l'homohydroapoptropine (2), en même temps que l'acide hydroatropique.



Elle forme des aiguilles dures, incolores, fusibles à 161°, très solubles dans l'eau, moins solubles dans l'éther.

Le *chloroaurate*  $\text{C}^7\text{H}^{13}\text{AzO.HCl.AuCl}^3$  fond à 215-216° en se décomposant.

Le *chloroplatinate*  $(\text{C}^7\text{H}^{13}\text{AzO.HCl})^2\text{PtCl}^4$  fond à 247° en se décomposant.

**Réactions.** — La tropigénine est une base secondaire; aussi son chlorhydrate donne-t-il, avec l'acide azoteux, le dé-

(1) MERLING, *A. L.*, 216, 340; WILLSTAETTER, *B.*, 29, 1579.

(2) PESCI, *G. I.*, 12, 329.

rivé nitrosé correspondant  $C^7H^{12}OAz-AzO$ , soluble dans l'eau ou l'alcool, insoluble dans l'éther.

Chauffée avec l'iode de méthyle, elle réagit sur deux molécules de ce composé et donne l'iode de tropinéméthylammonium  $C^7H^{12}AzO.CH^3I$ .

La tropigénine est un alcali alcool, aussi forme-t-elle avec les acides des éthers analogues aux tropéines : l'homohydroapatropine est l'un de ces éthers; un autre, la benzoïl-tropigénine fond à  $125^\circ$  (1).

Oxydée par le mélange chromique, la tropigénine donne l'acétone correspondante, la *nortropanone*  $C^7H^{11}AzO$ .

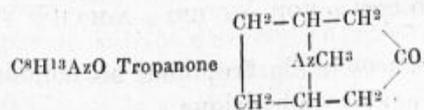
**Pseudotropigénine**  $C^7H^{13}AzO$ . — Ce stéréoisomère de la tropigénine se produit lorsqu'on traite la nortropanone par le sodium et l'alcool, ou bien encore lorsqu'on oxyde la  $\psi$ -tropine par le permanganate de potassium en solution alcaline (2).

Elle forme de fines aiguilles extrêmement solubles dans l'eau et l'alcool, assez solubles dans l'éther.

Oxydée par l'acide chromique, elle donne, comme son isomère, la nortropanone.

La *benzoïlpseudotropigénine*  $C^7H^{12}AzO-CO-C^6H^5$  fond à  $165-166^\circ$ ; le *carbonate de pseudotropigénine*  $(C^7H^{13}AzO)^2CO^2H^2$  fond à  $139-140^\circ$  en perdant  $CO^2$  et  $H^2O$ ; le *chloroplatinate*  $(C^7H^{13}AzO.HCl)^2PtCl^4$  fond à  $246^\circ$  en se décomposant; le *chloroaurate*  $C^7H^{13}AzO.HCl.AuCl^3$  fond à  $211-212^\circ$  avec décomposition.

## 2. Tropinone.



Cette amineacétone a été obtenue simultanément et indépendamment par Willstaetter (3) et par Ciamician et Sil-

(1) WILLSTAETTER, *B.*, **29**, 1580.

(2) WILLSTAETTER, *B.*, **29**, 1637 et 2231.

(3) *B.*, **29**, 396.

ber (1) en oxydant la tropine par l'acide chromique en solution acétique.

La tropinone cristallise dans la ligroïne en longues aiguilles incolores fusibles à 41-42°. Elle bout à 224-225° (corr.). Notablement volatile dès la température ordinaire, elle possède une odeur amoniacale particulière. Elle est extrêmement soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, moins soluble dans la ligroïne. Ses solutions sont fortement alcalines et déplacent l'ammoniaque de ses sels.

L'oxydation de la tropinone par l'acide chromique donne successivement, comme nous l'avons vu à propos de la tropine, les *acides tropinique*  $C^8H^{13}AzO^4$ , *ecgonique*  $C^7H^{11}AzO^3$ , puis le *n-méthylsuccinimide*  $C^5H^7AzO^2$ .

L'hydrogène naissant transforme, comme nous l'avons dit, la tropinone, soit en  $\psi$ -tropine, soit en tropine, suivant le réducteur employé. En même temps que la  $\psi$ -tropine, il se forme toujours une petite quantité de la *pinacone tropinique*  $(C^8H^{14}AzO)^2$  (2).

Le *chlorhydrate*  $C^8H^{13}AzO.HCl$ , en aiguilles prismatiques, fond à 188-189°. Le *chloroplatinate*  $(C^8H^{13}AzO.HCl)_2PtCl^4$  fond à 191-192°. Le *chloroaurate*  $C^8H^{13}AzO.HCl.AuCl^3$  fond à 163°. Le *picrate*  $C^8H^{13}AzO.C^6H^2(AzO^2)_3(OH)$  fond à 220°. Tous ces sels se décomposent à leur température de fusion.

L'*iodométhylate*  $C^8H^{13}AzO.CH^3I$  cristallise en trémies ressemblant aux cristaux de sel marin. Il fond à 265° en se décomposant. Si l'on ajoute de la soude à sa solution chaude, il se produit une violente réaction et il se forme de la diméthylamine et de la dihydrobenzaldéhyde (3).



En tant qu'acétone, la tropinone se combine à l'hydroxylamine et à l'acide cyanhydrique.

La *tropinoneoxime*  $C^8H^{13}Az=AzOH$  cristallise dans la ligroïne en prismes fins, fusibles à 111-112°. Son chlorhydrate  $(C^8H^{13}Az=AzOH).HCl$  fond à 242° en se décomposant. Son

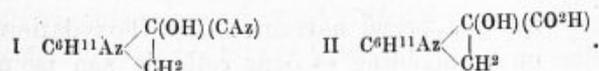
(1) B., 490.

(2) WILLSTAETTER, B., 34, 1672.

(3) *Ibid.*, 1545.

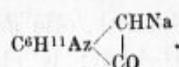
iodométhylate (C<sup>8</sup>H<sup>13</sup>Az=AzOH).CH<sup>3</sup>I fond à 236° avec décomposition. La tropinoneoxime réduite, soit par l'amalgame de sodium, soit par l'alcool amylique et le sodium, donne deux *tropylamines* C<sup>8</sup>H<sup>14</sup>Az-AzH<sup>2</sup>, présentant entre elles la même isomérisie que la tropine et la ψ-tropine.

La *cyanhydrine* (I) de la tropinone forme de longs prismes fusibles à 143°; elle est transformée par l'acide chlorhydrique concentré en oxyacide correspondant l'*α-ecgonine* (II).

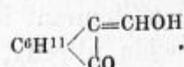


Comme le font les acétones cycliques, qui possèdent le groupement —CH<sup>2</sup>-CO-CH<sup>2</sup>— la tropinone donne en outre les réactions suivantes (1) :

1° Le sodium réagissant sur sa solution dans l'éther ou dans la benzine, donne la *tropinone sodée* ;



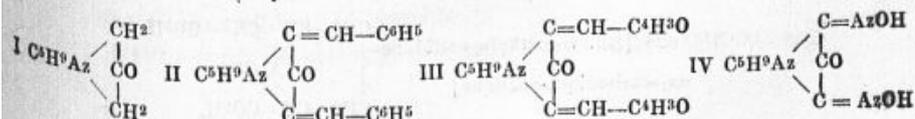
2° Traitée par le formiate d'amyle et l'éthylate de sodium, suivant la méthode de Claisen (2) la tropinone donne l'*oxyméthylènetropinone* ;



3° Sous l'influence du gaz chlorhydrique, la tropinone (I) fixe deux molécules de benzaldéhyde en donnant la *dibenzal-tropinone* (II) ;

4° La condensation avec le furfurol donne de même la *difuraltropinone* (III) ;

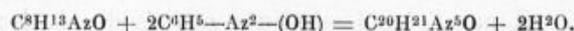
5° Traitée par le nitrite d'amyle en présence de l'acide acétique saturé d'acide chlorhydrique, elle donne le dérivé *diisonitrosé* (IV) ;



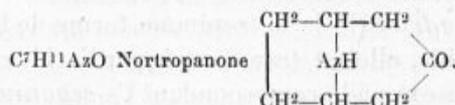
(1) WILLSTAETTER et YGLAUER, *B.*, **33**, 359, 411 ; WILLSTAETTER, *B.*, **30**, 731, 2679.

(2) *A. L.*, **281**, 306.

6° Enfin elle se condense avec deux molécules de diazobenzol.



### 3. Nortropinone.



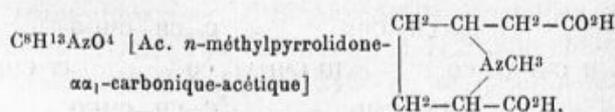
La nortropinone prend naissance dans l'oxydation de la nortropine ou tropigénine et dans celle de son isomère la pseudotropigénine (1). La réaction est identique à celle qui donne lieu à la formation de la tropinone à partir de la tropine ou de la  $\psi$ -tropine.

La nortropinone cristallise en longues aiguilles fusibles à 69-70°.

Elle donne les réactions des acétones et des amines secondaires : avec l'hydroxylamine, elle donne une oxime  $C^7H^{11}Az(=AzOH)$ , fusible à 181-182°; le chlorure de benzoïle s'y combine en présence de la soude en donnant un dérivé benzoïlé  $C^{14}H^{15}AzO^2$ , dans lequel la fonction acétone de la nortropinone n'a pas disparu, puisqu'il se combine lui-même avec l'hydroxylamine en donnant le composé  $C^{14}H^{16}Az^2O^2$  fusible à 175°; avec l'acide nitreux, elle donne un dérivé nitrosé  $C^7H^{10}OAz-AzO$  fusible à 121°.

Le *chlorhydrate de nortropinone*  $C^7H^{11}AzO.HCl$  fond à 201° en se décomposant; son *carbonate*  $(C^7H^{11}AzO)^2CO^2H^2$  fond à 110-111° en dégageant de l'anhydride carbonique et de la vapeur d'eau; son *chloroplatinate*  $(C^7H^{11}AzO.HCl)^2PtCl^4$  se décompose au-dessus de 200°; son *chlorodurate*  $C^7H^{11}AzO.HCl.AuCl^3$  fond à 168° en se décomposant.

### 4. Acide tropinique.



On connaît actuellement trois isomères de cet acide. Deux

(1) WILLSTÄETTER, *B.*, 29, 1531, 1636.

proviennent de l'oxydation de la tropine, ce sont l'acide tropinique racémique et l'un de ses composants actifs l'acide tropinique gauche, le composant dextrogyre n'ayant pas encore été isolé; le troisième, l'acide tropinique droit, provient de l'oxydation de l'acide ecgonique. Ce dernier n'est pas l'inverse optique de l'acide tropinique gauche, mais présente vraisemblablement le genre d'isomérisation que Baeyer a nommée isomérisation géométrique relative.

**Acide tropinique r.** — L'acide tropinique racémique est le plus anciennement connu des trois isomères; il a été obtenu, pour la première fois, en 1853, par Merling (1) en oxydant la tropine par l'acide chromique, procédé qui sert à le préparer.

On l'obtient encore en oxydant par le même réactif la tropinone ou la  $\psi$ -tropine (2) ou encore la dihydroxytropidine (3), que l'on prépare en faisant réagir le permanganate de potassium sur la tropidine.

**Préparation.** — On dissout 20<sup>gr</sup> de tropine dans 75<sup>cm<sup>3</sup></sup> d'eau et l'on ajoute une dissolution de 50<sup>gr</sup> d'acide chromique et de 75<sup>cm<sup>3</sup></sup> d'acide sulfurique dans un litre d'eau. On fait ensuite bouillir le mélange à reflux pendant deux heures, puis on réduit l'acide chromique inaltéré par l'acide sulfureux et l'on précipite par l'ammoniaque. La liqueur, séparée du précipité, est alors évaporée à siccité et le résidu est repris par l'alcool. On évapore de nouveau la solution obtenue et l'on fait bouillir le résidu avec de l'eau de baryte. On filtre, on élimine exactement le baryte par l'acide sulfurique, on concentre fortement la solution, enfin on l'additionne d'alcool, qui précipite l'acide tropinique, que l'on purifie par cristallisation dans l'alcool étendu (4).

**Propriétés.** — L'acide tropinique r cristallise en petites aiguilles fusibles vers 248° avec décomposition. Il est très soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther et dans la benzine.

Oxydé par le mélange chromique, il donne l'acide ecgo-

(1) A. L., 216, 348.

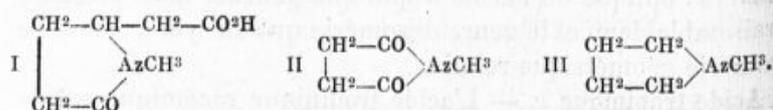
(2) B., 24, 2587.

(3) WILLSTAETTER, B., 28, 2278.

(4) LIEBERMANN, B., 23, 2518.

nique  $C^7H^{11}AzO^3$  (I), puis le *n-méthylsuccinimide*  $C^5H^7AzO^3$  (II) (Willstaetter).

Chauffé avec l'acide iodhydrique et le phosphore rouge, il se transforme en une base  $C^5H^{11}Az$ , qui est très vraisemblablement la *n-méthylpyrrolidine* (1) (III).



L'acide tropinique possède une fonction d'amine tertiaire : il se combine avec les acides en donnant des sels, et ses éthers s'unissent à l'iodure de méthyle, en donnant des iodométhylates.

Le *chlorhydrate*  $C^8H^{13}AzO^4.HCl+H^2O$  fond au-dessous de  $100^\circ$  en se décomposant ; il donne un *chloroaurate*  $C^8H^{13}AzO^4.HCl$ .  $AuCl^3$  en prismes tricliniques et un *chloroplatinate*  $(C^8H^{13}AzO^4.HCl)^2PtCl^4$  en cristaux jaune orangé, fusibles vers  $100^\circ-110^\circ$  en se décomposant.

La composition de certains sels de l'acide tropinique pourrait le faire croire monobasique, tels sont les sels de calcium  $(C^8H^{13}AzO^4)^2Ca$  et de baryum  $(C^8H^{13}AzO^4)^2Ba$ . Le sel d'argent  $C^8H^{11}AzO^4Ag^2+H^2O$ , au contraire, a bien la composition correspondant à la bibasicité de l'acide tropinique, qui est démontrée, d'autre part, d'une manière certaine, par l'existence des *éthers diméthylque*  $C^8H^{11}AzO^4(CH^3)^2$  et *diéthylique*  $C^8H^{11}AzO^4(C^2H^5)^2$ . Le premier de ces éthers bout à  $268-270^\circ$  en se décomposant ; son iodométhylate  $C^{10}H^{17}AzO^4.CH^3I$  fond à  $171-172^\circ$ .

**Acide tropinique l.** — L'acide tropinique *r* a été dédoublé à l'état de sel de cinchonine en ses composants actifs par Gadammer (2). Ce savant n'a pu cependant obtenir jusqu'ici, à l'état de pureté, que l'acide lévogyre.

Il forme des cristaux durs, fusibles à  $243^\circ$  en se décomposant. Son pouvoir rotatoire est à  $20^\circ \alpha_D = -14^\circ,76$ , pour

(1) CIAMICIAN et SILBER, *B.*, 29, 1217.

(2) *Archiv der Pharmazie*, 239, 663 (1901).

une solution renfermant 0<sup>sr</sup>,507 d'acide tropinique dans 24<sup>sr</sup>,9446 d'eau.

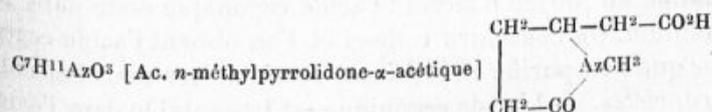
Ses sels sont dextrogyres; par exemple le pouvoir rotatoire du sel ammoniacal est à 20°  $\alpha_D = + 16^{\circ},46$ , pour une solution renfermant 0,7707 de ce sel, dans 24<sup>sr</sup>,9446 d'eau.

**Acide tropinique d.** — L'acide tropinique *d* s'obtient en oxydant, aussi bien l'ecgonine ordinaire ou ecgonine lévogyre que l'ecgonine dextrogyre, par le procédé qui sert à préparer l'acide tropinique inactif (1).

Il ne diffère de l'acide racémique que par son pouvoir rotatoire  $\alpha_D = + 14^{\circ},8$  et par son point de fusion plus élevé (253°).

L'éther diméthylique a les mêmes propriétés que son isomère inactif; cependant, l'iodométhylate de cet éther fond un peu plus haut (176-177°) que son isomère.

### 5. Acide ecgonique.



L'acide ecgonique est connu sous deux formes: l'acide ecgonique lévogyre dérivé des ecgonines droite ou gauche, et l'acide ecgonique racémique, dérivé de la tropine. Ces acides, oxydés avec précaution par l'acide chromique, se transforment en *n*-méthylsuccinimide, ce qui établit leur constitution (2). La synthèse de l'acide racémique a d'ailleurs été effectuée.

**Acide ecgonique r.** — On obtient cet acide: 1° par synthèse; 2° par l'oxydation de la tropine ou de l'acide tropinique, ainsi que nous l'avons vu.

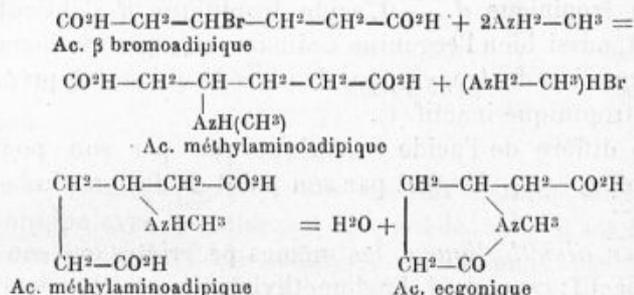
*Synthèse.* — L'acide dihydromuconique, que l'on obtient synthétiquement à partir du glyoxal et de l'acide malonique (3), peut fixer une molécule d'acide bromhydrique en

(1) LIEBERMANN, *B.*, 23, 2518, 24, 606.

(2) WILLSTAETTER, *Berichte der deutsch. pharm. Ges.* (1903), 64.

(3) DOEBNER, *B.*, 35, 1147.

donnant l'acide  $\beta$ -bromoadipique, et celui-ci produit l'acide ecgonique, avec le rendement théorique, lorsqu'on le traite par la méthylamine en solution dans l'alcool méthylique. Il n'a pas été possible d'isoler le produit intermédiaire, l'acide méthylaminoadipique.



*Préparation.* — L'oxydation de la tropine par l'acide chromique produit l'acide ecgonique, en même temps que l'acide tropinique (1). Nous avons vu que l'on sépare celui-ci par précipitation au moyen d'alcool : l'acide ecgonique reste dans la dissolution. On concentre celle-ci et l'on obtient l'acide ecgonique que l'on purifie en le faisant recristalliser dans l'alcool.

*Propriétés.* — L'acide ecgonique est très soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme ; assez soluble dans l'acétone, l'éther acétique, insoluble dans l'éther. Il fond à 93-94°.

Le *chlorhydrate* se présente en prismes courts, déliquescents, qui commencent à fondre à 80°, mais ne sont entièrement fondus qu'à 133°. Le *sel d'argent* cristallise en petites aiguilles blanches, stables dans l'eau bouillante, fusibles à 240° en se décomposant. Le *sel de cuivre* cristallise en grandes tablettes vert émeraude, clinorhombiques. L'*éther méthylique* distille entre 165 et 170° sous 19<sup>mm</sup>.

**Acide ecgonique l** (2). — On l'obtient en oxydant par le mélange chromique les ecgonines droite ou gauche. L'opération se conduit absolument comme dans la préparation de son isomère inactif.

Il se sépare de sa solution benzénique bouillante en cris-

(1) WILLSTAETTER et BODE, *B.*, 34, 519.

(2) LIEBERMANN, *B.*, 23, 2519 ; 24, 607 ; WILLSTAETTER et BODE, *B.*, 34, 522.

taux fusibles à 117-118°, moins solubles dans les divers dissolvants que son isomère. Son pouvoir rotatoire est  $\alpha_D = -43^{\circ},2$  pour une dissolution de 1<sup>er</sup>,113 dans 9<sup>cm</sup><sup>3</sup> d'eau.

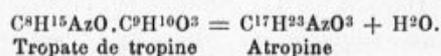
Ses sels de calcium et de baryum cristallisent avec facilité; ses éthers méthylique et éthylique sont des liquides incolores, très solubles dans l'eau. Le premier bout à 275° sous 135<sup>mm</sup> de pression.

## CHAPITRE VI

### Tropéines.

Après que Kraut et Lossen eurent dédoublé l'atropine (1) en acide tropique et tropine, Ladenburg montra que l'on pouvait recombinaer ces deux composés par une réaction inverse, et remonter ainsi à la tropine (2).

Cette réaction s'effectue très simplement. Il suffit, pour cela, de dissoudre du tropate de tropine dans 15 à 20 fois son poids d'eau à laquelle on ajoute quelques gouttes d'acide chlorhydrique, puis d'évaporer à sec au bain-marie. En répétant un grand nombre de fois la même opération, on arrive à transformer en atropine la presque totalité du tropate de tropine.



Ladenburg considéra dès lors l'atropine comme l'éther tropique de la tropine et prépara par le même procédé un certain nombre d'éthers de cette amine alcool, qu'il nomma des *tropéines*.

Les tropéines s'obtiennent encore en faisant réagir sur la tropine soit les chlorures, soit les anhydrides d'acides.

L'atropine est le plus important de tous ces éthers ; nous l'étudierons tout d'abord avec les autres alcaloïdes des solanées ; puis nous parlerons des éthers fournis par la  $\psi$ -tropine et nommés par analogie  $\psi$ -tropéines.

(1) *A. L.*, 128, 280 ; 138, 43 ; 133, 370 ; 138, 230.

(2) *B.*, 12, 941 ; 13, 104 ; *A. L.*, 217, 75.

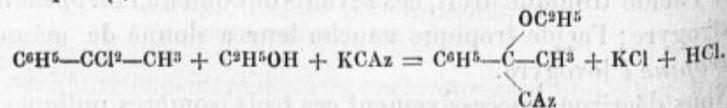


*datura stramonium* (1), dans la racine de *scopolia japonica* (Schmidt).

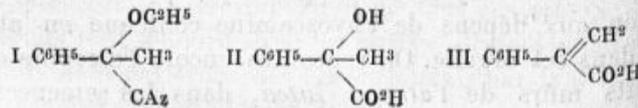
La teneur en atropine de ces diverses plantes dépend non seulement de la partie de plante considérée, mais encore de l'âge de celle-ci. Voici, d'après Günther (2), le poids d'atropine contenu dans 1.000<sup>gr</sup> de plante fraîche : *atropa belladonna*, feuilles 2<sup>gr</sup>, tige 0<sup>gr</sup>,4, fruits verts 1<sup>gr</sup>,9, fruits mûrs 2<sup>gr</sup>,1, semences 3<sup>gr</sup>,3, racine 0<sup>gr</sup>,6; *datura stramonium*, feuilles 0<sup>gr</sup>,70, tige 0<sup>gr</sup>,2, semences 2<sup>gr</sup>,5, racine 0<sup>gr</sup>,2.

**Synthèse.** — Nous avons vu comment on obtient l'atropine au moyen de l'acide tropique et de la tropine et comment a été réalisée la synthèse totale de cette dernière base; voyons maintenant comment on est parvenu à celle de l'acide tropique.

L'acétophénone  $C^6H^5-CO-CH^3$ , que l'on peut obtenir synthétiquement en distillant un mélange de benzoate et d'acétate de chaux, se transforme en dichloroacétophénone  $C^6H^5-CCl^2-CH^3$  sous l'action de  $PCl^3$ ; celle-ci traitée par le cyanure de potassium en solution alcoolique, subit une double réaction : l'un des atomes de chlore est remplacé par le radical cyanogène (CAz-), l'autre par l'éthoxyde ( $C^2H^5O-$ ) et l'on obtient un composé à la fois nitrile et éther oxyde, le *nitrile éthylatrolactique* (I).

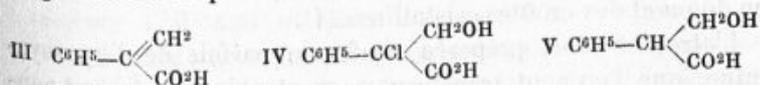


Si l'on chauffe ce composé avec l'acide chlorhydrique concentré, ses fonctions éther et nitrile sont hydrolysées : il se produit transitoirement l'*acide atrolactique* (II) (3), qui perd ensuite une molécule d'eau et donne l'*acide atropique* (III).



(1) GEIGER, *A. L.*, 7, 272; PLANTA, *A. L.*, 74, 246, 252; LADENBURG, *A. L.*, 206, 279; E. SCHMIDT, *A. L.*, 208, 196.  
 (2) *J. P.* (4), 13, 321.  
 (3) SPIEGEL, *B.*, 14, 1352.

Or l'acide atropique peut fixer les éléments de l'acide hypochloreux en donnant l'acide chlorotropique (IV), que l'on peut transformer enfin en acide tropique (V), en faisant réagir sur lui la poudre de zinc en solution alcaline (1).



**Formation.** — L'atropine peut être obtenue au moyen de son isomère l'hyoscyamine; il suffit pour cela de chauffer à 110° cet alcaloïde pendant cinq heures (2), ou bien encore d'abandonner pendant plusieurs jours sa solution alcoolique additionnée de potasse (3). La transformation se produit même, mais plus lentement avec une solution aqueuse de carbonate de potassium.

**Préparation.** — De nombreux procédés ont été indiqués pour extraire l'atropine de la belladone (4); nous décrivons seulement le suivant, qui donne les meilleurs rendements en alcaloïde pur : on épuise avec de l'alcool à 90° légèrement chauffé des racines de belladone vieilles de deux ou trois ans et finement pulvérisées; on ajoute à la teinture de la chaux éteinte (4<sup>gr</sup> pour 100<sup>gr</sup> de racines traitées), on laisse reposer vingt-quatre heures et l'on filtre. La liqueur est alors acidulée légèrement avec de l'acide sulfurique étendu : il se précipite du sulfate de chaux que l'on sépare, puis on distille l'alcool au bain-marie. Le résidu de la distillation renferme des résines et des matières grasses qu'on élimine en l'agitant avec de l'éther ou avec de l'éther de pétrole, puis on ajoute une solution de carbonate de potassium jusqu'à réaction faiblement alcaline. A ce moment, il se produit un trouble léger formé non pas d'atropine, mais de matières résineuses qui achèvent de se précipiter par le repos. On filtre après vingt-quatre heures et l'on précipite l'atropine par l'addition d'un excès de carbonate de potassium.

(1) LADENBURG et RUGHEIMER, *B.*, 13, 373.

(2) SCHMIDT, *B.*, 21, 1829.

(3) WILL, *B.*, 21, 1723; BREDIG, *ibid.*, 2797.

(4) RABOURDIN, *A. C.*, 30, 381; GERRARD, *J. P.* (5), 5, 158; PROCTER, *J. P.* (5), 43, 384.

L'alcaloïde brut est exprimé et lavé par essorage; on le dissout dans l'alcool, on décolore par le noir animal, on évapore la solution, puis on l'additionne de cinq fois son volume d'eau et l'on voit l'atropine se séparer peu à peu par le repos en donnant des croûtes cristallines (1).

L'atropine ainsi préparée renferme parfois de l'hyoscyamine, que l'on peut transformer en atropine en tenant pendant quelque temps le mélange des deux alcaloïdes au contact d'une solution alcoolique de potasse (2).

**Propriétés.** — L'atropine pure se dépose à l'état amorphe de sa dissolution dans l'alcool, tandis qu'elle cristallise dans les conditions indiquées plus haut. Elle fond à 115-115°,5. On la trouve dans le commerce sous le nom d'atropine « lourde »; l'atropine « légère », qu'il fournit aussi, renferme de l'hyoscyamine et présente un point de fusion variable, généralement compris entre 106 et 107°.

L'atropine est peu soluble dans l'eau (1<sup>er</sup> dans 300<sup>es</sup> à la température ordinaire ou dans 58<sup>es</sup> à l'ébullition), assez peu soluble dans l'éther, très soluble dans le chloroforme, l'alcool amylique, la benzine et surtout dans l'alcool. Sa solution aqueuse est nettement alcaline et possède une saveur amère très désagréable.

Elle est inactive sur la lumière polarisée.

L'atropine est très toxique; elle dilate la pupille fortement et pendant longtemps, aussi bien lorsqu'on applique seulement sa solution aqueuse sur les muqueuses de l'œil, que lorsqu'on l'injecte sous la peau ou qu'on l'ingère par l'estomac. Son emploi permet de relever les battements du cœur dans l'empoisonnement par la muscarine.

**Réactions.** — Traitée à froid par l'acide nitrique (3), ou bien chauffée à 85° avec l'anhydride acétique, l'anhydride benzoïque, ou le perchlorure de phosphore (4), l'atropine perd une molécule d'eau et donne l'*apoa tropine* C<sup>17</sup>H<sup>21</sup>AzO<sup>2</sup>.

Au contact de l'acide sulfurique concentré et froid, elle

(1) GUARESCHI, *Einführung in das Studium der Alkaloïde*, p. 257.

(2) BREIDIG, *B.*, 21, 2797.

(3) PESCI, *G. I.*, 11, 538.

(4) HESSE, *A. L.*, 277, 292.

donne d'abord de l'*apoa tropine*, qui se transforme ensuite en son isomère la *belladonine*  $C^{17}H^{21}AzO^2$ .

Chauffée avec l'eau de baryte ou avec l'acide chlorhydrique à  $120^\circ$ , elle se dédouble d'abord, ainsi qu'il a été dit déjà, en *tropine*  $C^9H^{13}AzO$  et *acide tropique*  $C^9H^{10}O^3$  (Kraut), puis celui-ci perd une molécule d'eau et donne les acides atropique et isatropique  $C^9H^8O^2$  (Kraut et Lossen). A froid, l'acide chlorhydrique fumant ne donne lieu qu'à la première réaction, tandis que, à  $180^\circ$ , il détermine la formation de *tropidine*  $C^8H^{13}Az$ .

Le chlorure de benzoïle transforme l'atropine en *benzoïl-atropine*  $C^{17}H^{22}AzO^3.C^7H^5O$ , dont le chloroplatinate fond à  $133^\circ$  (Schmidt).

Si l'on dissout l'atropine dans un mélange d'acide azotique et d'acide sulfurique maintenu à  $0^\circ$  et si, après une heure de contact, on verse la solution dans l'eau glacée, on obtient la *nitroatropine*  $C^{17}H^{22}AzO^3(AzO^2)$  (1), dont le chlorhydrate est cristallisé.

*Réactions analytiques.* — Le cyanogène colore en rouge la solution alcoolique d'atropine.

La solution aqueuse de cet alcaloïde est précipitée par le tannin, l'iode double de mercure et de potassium, l'acide picrique : tandis que les deux premiers précipités sont amorphes, le picrate d'atropine est cristallisé.

L'atropine, chauffée avec l'acide sulfurique concentré, développe une odeur de fleurs d'oranger (2); si l'on chauffe le mélange jusqu'à ce qu'il brunisse et si l'on ajoute alors un égal volume d'eau, on perçoit une odeur de prune ou de spirée (Schmidt). Si, au mélange bouillant, on ajoute un petit grain de bichromate de potassium, l'odeur qui se dégage est celle de l'essence d'amandes amères (Pfeiffer).

Évapore-t-on à sec au bain-marie de l'acide azotique fumant additionné d'atropine, puis ajoute-t-on au résidu une goutte de solution de potasse dans l'alcool absolu, il se produit une coloration violette, qui passe bientôt au rouge (3).

(1) EINHORN et FISCHER, *B.*, 25, 1390.

(2) GUGLIELMO, *Frésenius Zeit. f. Anal. Chem.*, 2, 404.

(3) VITALI, *ibid.*, 20, 563.

Si l'on verse une solution aqueuse de sublimé, dans une solution alcoolique d'atropine, on obtient un précipité jaune  $C^{17}H^{23}AzO^3.HCl.2HgCl^2$ , qui devient rouge à l'ébullition (1).

**Dérivés.** — L'atropine est une amine tertiaire; elle donne, avec les acides, des sels cristallisant difficilement.

Le *sulfate*  $(C^{17}H^{23}AzO^3)^2SO^4H^2+H^2O$  s'obtient cristallisé en versant, goutte à goutte, dans une solution étherée d'atropine, de l'acide sulfurique, dissous dans l'alcool absolu. Le sel fond à 180-181°, après dessiccation (2).

Le *chloroplatinate*  $(C^{17}H^{23}AzO^3.HCl)^2PtCl^4$  cristallise de sa solution dans l'acide chlorhydrique étendu en tables clinorhombiques, fusibles à 207-208° (3).

Le *chloroaurate*  $C^{17}H^{23}AzO^3.HCl.AuCl^3$  se précipite d'ordinaire à l'état huileux; mais il se concrète bientôt et peut être obtenu cristallisé, par refroidissement de sa solution aqueuse chaude additionnée d'un peu d'acide chlorhydrique. Conservé à l'air, il devient terne. Il fond à 135-137°; il fond aussi dans l'eau bouillante. 100<sup>cm</sup> d'eau contenant par litre 10<sup>cm</sup> d'acide chlorhydrique de densité 1,19, en dissolvant 0<sup>gr</sup>,137 à 58-60° (4). Ces trois caractères le distinguent nettement du sel correspondant d'hyoscyamine.

Le *biiodure d'iodhydrate d'atropine*  $C^{17}H^{23}AzO^3.HI.I^2$  se forme, quand on précipite une solution d'atropine par une dissolution d'iode dans l'iodure de potassium. Soumis à l'ébullition dans l'alcool à 70°, il se transforme en *tétraiodure d'iodhydrate d'atropine*  $C^{17}H^{23}AzO^3HI.I^4$ , qui cristallise en aiguilles gris bleuâtre à reflets métalliques.

On a aussi préparé quelques sels d'acides organiques tels que : l'*isovalérate*  $C^{17}H^{23}AzO^3.C^5H^{10}O^2+1/2H^2O$  fusible à 32° (5); l'*oxalate*  $(C^{17}H^{23}AzO^3)^2C^2H^2O^4$  (Hesse), fusible à 188°; le *tartrate*, masse sirupeuse, très hygroscopique; le *lactate*  $C^{17}H^{23}AzO^3.C^3H^6O^3$ ; tous ces sels sont très solubles dans l'eau, et peu solubles dans l'alcool.

(1) GERRARD, *ibid.*, 24, 601.

(2) HESSE, *A. L.*, 271, 402.

(3) SCHMIDT, *A. L.*, 208, 210.

(4) LADENBURG, *A. L.*, 206, 278.

(5) CALLMANN, *J. P.* [3], 34, 345.

L'atropine est une amine tertiaire; aussi se combine-t-elle à l'iodure d'éthyle en donnant l'iodure d'atropineéthylammonium  $C^{17}H^{23}AzO^3.C^2H^5I$ ; traité par le chlorure d'argent, ce sel donne le chlorure quaternaire correspondant dont le chloroplatinate  $(C^{17}H^{23}AzO^3.C^2H^5Cl)^2PtCl^4$  cristallise dans l'eau en feuillets rouge orangé.

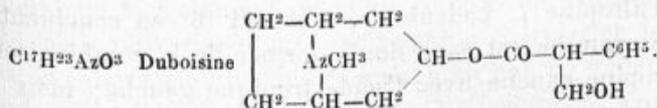
**Atropine d.** — Cet isomère optique de l'atropine ordinaire s'obtient cristallisé par le même artifice, qui permet de l'obtenir elle-même sous cette forme.

L'atropine *d* se présente en aiguilles brillantes fusibles à 110-111°. Elle est dextrogyre  $\alpha_D = + 10^\circ$ .

Son chloroaurate se précipite à l'état huileux, puis se concrète peu à peu en cristaux jaune foncé, fusibles à 146-147°.

**Atropine l.** — Elle forme une poudre cristalline, fusible à 111°; son chloroaurate est en paillettes brillantes, fusibles à 146°.

## 2. Hyoscyamine.



L'hyoscyamine a été découverte, en 1833, par Geiger et Hesse (1), dans les semences de jusquiame (*hyoscyamus niger*); elle fut étudiée ensuite par Hoehn et Reichard (2). Ces savants, comme d'ailleurs leurs devanciers, n'eurent pas entre les mains l'alcaloïde pur; aussi attribua-t-on à l'hyoscyamine des formules diverses. Sa composition ne fut définitivement établie que beaucoup plus tard par Ladenburg (3).

On peut encore extraire l'hyoscyamine des semences de *datuna stramonium* et de la belladone (*atropa belladonna*) (4); la racine de cette dernière plante, en particulier, ne renferme pas d'atropine, mais seulement de l'hyoscyamine et, si l'on peut obtenir le premier de ces alcaloïdes

(1) *A. L.*, 7, 270.

(2) *A. L.*, 157, 98 (1870).

(3) *A. L.*, 206, 283 (1881).

(4) *SCHMIDT. A. L.*, 208, 219 (1881).

avec cette partie de la plante, c'est qu'il se forme aux dépens de l'hyoscyamine, sous l'action des réactifs employés. L'hyoscyamine a été encore rencontrée dans l'*anisodus luridus* (1), le *scopolia carniola* (2), le *lactuca virosa* et le *lactuca sativa* (3), dans la tige et les feuilles de l'*hyoscyamus muticus* de l'Inde, qui en renferment une grande proportion (4).

La *duboïsine* extraite par Gerrard du *duboisia myoporoides*, a été regardée longtemps comme un alcaloïde distinct; les travaux de Ladenburg ont montré qu'elle est identique à l'hyoscyamine (5).

**Constitution.** — L'hyoscyamine est un isomère de l'atropine: comme cet alcaloïde, elle se dédouble sous l'action de l'eau de baryte à 60° en acide tropique et tropine (Ladenburg).



Mais lorsqu'on essaie de remonter à l'hyoscyamine par la réaction inverse, on obtient exclusivement de l'atropine.

L'hyoscyamine, qui est lévogyre, est d'autre part distincte de l'atropine *l.* Ladenburg et Hundt (6) en concluent que l'hyoscyamine est sans doute formée de la combinaison de la tropine gauche avec l'acide tropique gauche; mais cette hypothèse n'a pas pu être vérifiée parce qu'on ne sait pas dédoubler la tropine inactive en ses composants actifs.

L'hyoscyamine, ainsi que nous l'avons vu, peut d'ailleurs être transformée très facilement en atropine.

**Préparation.** — Les semences de jusquiame, finement broyées, sont épuisées par déplacement, avec de l'alcool à 90°, bouillant, acidulé de 0,05 % d'acide tartrique (7). On distille l'alcool et l'on obtient un extrait, qui se sépare en deux couches. La couche supérieure verte et de consistance huileuse est séparée soigneusement, puis agitée, à plusieurs reprises, avec de l'acide sulfurique étendu, qui s'empare de

(1) SCHMIDT, *Archiv des Pharmazie*, 229, 529.

(2) DUNSTAN et CHARTON, *B.*, 23, 208.

(3) DYMOND, *Journ. of the Chim. Soc.*, 64, 90.

(4) DUNSTAN et BROWN, *Proceedings Chem. Soc.* (1898), 243.

(5) LADENBURG, *A. L.*, 206, 286.

(6) *B.*, 22, 2590.

(7) DUQUESNEL, *J. P.* [5], 5, 131.

l'alkaloïde. On sépare chaque fois, par décantation, la solution sulfurique, qui se dépose à la partie inférieure. Les liqueurs acides réunies sont alors saturées presque complètement par le carbonate de potassium, filtrées, puis évaporées au bain-marie, en consistance sirupeuse. On reprend par l'alcool, qui laisse indissous le sulfate de potassium et l'on chasse complètement ce dissolvant au bain-marie. Le produit est ensuite délayé dans l'eau en consistance de sirop clair, puis additionné de bicarbonate de potassium en léger excès et agité, à plusieurs reprises, avec du chloroforme, qui s'empare de l'alkaloïde mis en liberté.

La solution chloroformique décantée, filtrée est traitée par l'acide sulfurique dilué en très léger excès : on décolore au noir animal la solution de sulfate d'hyoscyamine et on l'évapore en consistance sirupeuse. Pour en retirer l'alkaloïde, il faut éviter l'action des alcalis, qui l'altèrent facilement. A cet effet, on mélange la solution sirupeuse avec du carbonate de chaux, qui met en liberté l'alkaloïde par un contact prolongé. On dessèche le mélange à froid en présence de l'acide sulfurique, on le pulvérise et on l'épuise par le chloroforme sec. La solution chloroformique, additionnée d'un peu de toluène, est abandonnée à l'évaporation spontanée : elle fournit l'hyoscyamine en longues aiguilles prismatiques, groupées autour d'un point central.

**Propriétés.** — L'hyoscyamine cristallise dans l'alcool étendu (1) en aiguilles brillantes ou en tables fusibles à  $108^{\circ},5$  ; elle est lévogyre  $\alpha_D = -20^{\circ},3$ . Elle possède à peu près les propriétés physiologiques et mydriatiques de l'atropine. Plus soluble que celle-ci dans l'eau et dans l'alcool étendu, elle s'en distingue facilement par les propriétés de son chloroaurate.

Comme l'atropine, l'hyoscyamine perd une molécule d'eau et se transforme en *aproatropine*  $C^{17}H^{21}AzO^2$  lorsqu'on la chauffe à  $85^{\circ}$  avec les anhydrides acétique ou benzoïque (2), ou lorsque, après l'avoir dissoute dans l'acide sulfurique concen-

(1) Fock, B., 24, 4720.

(2) Hess, A. L., 274, 403.

tré, on jette immédiatement la dissolution dans l'eau froide.

Le chlorure de benzoïle réagit sur l'hyoscyamine en donnant à la fois la *benzoïlhyoscyamine* et son isomère la *benzoïlatropine*  $C^{17}H^{23}AzO.CO-C^6H^5$ ; le chloroplatinate de la première fond vers 164-170°.

Les sels simples d'hyoscyamine cristallisent difficilement; cependant le *sulfate neutre*  $(C^{17}H^{23}AzO^3)^2SO^4H^2 + 2H^2O$  formé de petites aiguilles très légères, fusibles à 206° après dessiccation. Son pouvoir rotatoire est  $\alpha_D = -28^{\circ},6$ .

L'*oxalate*  $(C^{17}H^{23}AzO^3)^2C^2H^2O^4$  forme de longs prismes fusibles à 176°.

Le *chloroplatinate*  $(C^{17}H^{23}AzO^3.HCl)^2PtCl^4$  est assez soluble dans l'eau; il cristallise en prismes orangés fusibles à 206°.

Le *chloroaurate*  $C^{17}H^{23}AzO^3.HCl.AuCl^3$  forme des paillettes brillantes jaunes d'or conservant tout leur éclat quand on les expose à l'air, fusibles à 162°. Ils ne se liquifient pas dans l'eau bouillante; ces caractères le distinguent nettement du sel correspondant d'atropine.

### 3. Mandragorine $C^{17}H^{23}AzO^3$ .

La mandragorine a été découverte en 1889 par Ahrens (1) dans les racines de plusieurs solanées: *atropa mandragora*, *mandragora officinalis*, *m. vernalis*, *m. autumnalis*, *atropa belladonna*.

**Préparation.** — Pour préparer la mandragorine, on fait macérer pendant huit jours dans l'alcool la racine de mandragore finement pulvérisée et l'on distille la teinture obtenue pour en séparer l'alcool. On reprend alors le résidu par l'eau acidulée, on filtre, on précipite l'alcaloïde par le carbonate de potassium et on l'extrait au moyen de l'éther qui l'abandonne ensuite par évaporation.

**Propriétés.** — La mandragorine est une base résineuse déliquescente fondant à 77-79°. Neutralisée par l'acide sulfurique étendu, elle fournit un sulfate cristallisé dont les solutions sont mydriatiques, comme celles des sulfates d'atropine et

(1) *A. L.*, 251, 312.

d'hyoscyamine. Les propriétés de ses chloroaurate et chloroplatinate la différencient nettement de ces deux alcaloïdes. On ne connaît rien de sa constitution.

Le *chloroaurate*  $C^{17}H^{23}AzO^3.HCl.AuCl^3$  cristallise dans l'eau en feuillets brillants fusibles à 153-155°. Le *chloroplatinate* ( $C^{17}H^{23}AzO^3.HCl^2PtCl^4$ ) fond à 193-194°. La mandragorine donne en outre avec le bichlorure de mercure un sel double  $C^{17}H^{23}AzO^3.HCl.4HgCl^2$  cristallisant dans l'alcool en longues et fines aiguilles fusibles à 160°.

#### 4. Pseudohyoscyamine $C^{17}H^{23}AzO^3$ .

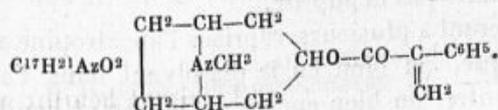
Merck (1) a trouvé dans le *duboisia myoporoides*, en outre de l'hyoscyamine et de la scopolamine, un troisième alcaloïde de formule  $C^{17}H^{23}AzO^3$  qu'il a nommé pseudohyoscyamine.

Sa solution chloroformique, additionnée de beaucoup d'éther, la laisse déposer en petites aiguilles peu solubles dans l'eau et l'éther, très solubles dans l'alcool et le chloroforme, fusibles à 133-134°. Elle est lévogyre  $\alpha_D = -21^\circ,15$ .

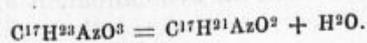
L'eau de baryte la dédouble en acide tropique et une base de formule  $C^9H^{15}AzO$ , différente à la fois de la tropine et de la  $\psi$ -tropine.

Le *chloroplatinate* ( $C^{17}H^{23}AzO^3.HCl^2PtCl^4$ ) ne fond pas à température fixe; le *chloroaurate* fond à 176°; le *picrate* fond à 220°.

#### 5. Apoaotropine.



L'apoaotropine a été découverte par Pesci (2) qui l'obtint en dissolvant à froid l'atropine dans l'acide azotique concentré; cet alcaloïde perd une molécule d'eau et donne l'apoaotropine.

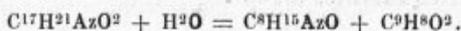


(1) *Archiv der Pharm.*, 231, 117 (1893).

(2) *G. I.*, 41, 538 (1881); 42, 60 (1882).

Plus tard, Hesse (1) trouva dans les eaux mères de la préparation de l'atropine, au moyen de la racine de belladone, un alcaloïde qu'il nomma *atropamine*, le croyant isomère avec l'apoatropine ; mais bientôt Merck (2) reconnut l'identité des deux alcaloïdes.

**Constitution.** — Chauffée à 130° avec l'acide chlorhydrique fumant, ou bien à 100° avec l'eau de baryte, l'apoatropine se scinde en *tropine*  $C^8H^{15}AzO$  et acide *atropique*  $C^9H^9O^2$ .



Inversement, on réussit à reconstituer l'apoatropine en combinant l'acide atropique à la tropine, dans les conditions où se forment les tropéines (3). L'apoatropine est donc la tropéine de l'acide atropique et doit être représentée par la formule développée indiquée plus haut.

**Préparation.** — On obtient l'apoatropine en dissolvant dans l'acide sulfurique concentré le sulfate d'atropine ou le sulfate d'hyoscyamine, puis versant immédiatement la solution dans l'eau froide.

On peut encore l'obtenir en faisant réagir à 85° pendant très peu de temps l'anhydride acétique ou l'anhydride benzoïque sur l'atropine (Merck).

**Propriétés.** — L'apoatropine cristallise dans l'alcool en prismes fusibles à 60°, peu solubles dans l'eau, plus solubles dans la ligroïne et l'alcool amylique, très solubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, le sulfure de carbone, la benzine.

Elle ne dilate pas la pupille.

En évaporant à plusieurs reprises l'apoatropine avec l'acide chlorhydrique, ou bien en la dissolvant dans l'acide sulfurique concentré, ou bien encore en la faisant bouillir avec la baryte, on obtient sa transformation en son isomère la *belladonine*  $C^{17}H^{21}AzO^2$ . En même temps, une autre partie de l'apoatropine se scinde en acide atropique et tropine, tandis que la belladonine formée subit un dédoublement analogue en don-

(1) *A. L.*, 264, 87.

(2) *Archiv der Pharmazie*, 229, 131 ; 234, 110 ; *A. L.*, 277, 202.

(3) *LADENBURG, A.*, 247, 102.

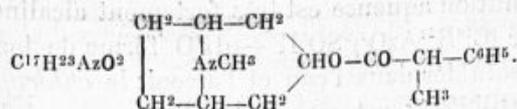
nant un isomère de la tropine la *bellatropine* C<sup>8</sup>H<sup>15</sup>AzO (1).

Traitée par l'hydrogène naissant, l'apootropine fixe deux atomes d'hydrogène et donne l'*hydroapootropine* C<sup>8</sup>H<sup>14</sup>AzO-CO-CH(CH<sup>3</sup>)(C<sup>6</sup>H<sup>5</sup>) (Pesci).

Les sels d'apootropine sont généralement bien cristallisés; mais ils se décomposent facilement à la lumière ou lorsqu'on les chauffe avec les acides minéraux étendus.

Le *chlorhydrate* C<sup>17</sup>H<sup>21</sup>AzO<sup>2</sup>.HCl fond à 237-239°; le *bromhydrate* C<sup>17</sup>H<sup>21</sup>AzO<sup>2</sup>.HBr, peu soluble dans l'eau froide, cristallise en paillettes brillantes, fusibles à 230-231°; le *sulfate* (C<sup>17</sup>H<sup>21</sup>AzO<sup>2</sup>)<sub>2</sub>SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup>+5H<sup>2</sup>O forme des paillettes nacrées microscopiques; le *chloroaurate* C<sup>17</sup>H<sup>21</sup>AzO<sup>2</sup>.HCl.AuCl<sup>3</sup> fond à 140-142°; le *chloroplatinate* (C<sup>17</sup>H<sup>21</sup>AzO<sup>2</sup>.HCl)<sub>2</sub>PtCl<sup>4</sup> fond de 212 à 214°.

### 6. Hydroapootropine.

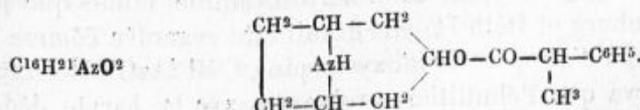


Cet alcaloïde s'obtient en réduisant l'apootropine par l'hydrogène naissant (2).

C'est une base huileuse que l'eau de baryte bouillante double par hydrolyse en *acide hydroatropique* C<sup>6</sup>H<sup>5</sup>-CH(CH<sup>3</sup>)-CO<sup>2</sup>H et *tropine* C<sup>8</sup>H<sup>15</sup>AzO. Elle doit donc être considérée comme la tropéine de l'acide hydroatropique.

Elle donne un précipité cristallin avec le bichlorure de mercure.

### 7. Homohydroapootropine.



Cet alcaloïde se forme lorsqu'on oxyde par le permanganate

(1) Hesse, A L., 261, 87; 271, 123; 277, 295.

(2) Pesci, G. I., 44, 547.

de potassium, le sulfate d'hydroapoatropine en solution maintenue constamment neutre par l'addition graduelle d'acide sulfurique étendu (1).

L'homohydroapoatropine s'obtient, comme on le voit, par le procédé qui permet de transformer la tropine  $C^7H^{12}OAz.CH^3$  en tropigénine  $C^7H^{12}OAzH$ ; il n'est donc pas douteux que, dans cette réaction, l'hydroapoatropine a perdu le groupe méthyle lié à l'azote. D'ailleurs l'homohydroapoatropine, chauffée à  $100^\circ$  avec l'eau de baryte, se scinde en acide hydroatropique et tropigénine.



L'homohydroapoatropine est donc l'éther hydroatropique de la tropigénine.

**Propriétés.** — Cet alcaloïde est un liquide huileux, peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme. Sa solution aqueuse est très fortement alcaline.

Le *sulfate*  $(C^{16}H^{21}AzO^2)^2SO^4H^2 + nH^2O$  forme de longues aiguilles très solubles dans l'eau et l'alcool; le *chloroplatinate*  $(C^{16}H^{21}AzO^2.HCl)^2PtCl^4$  est en octaèdres très peu solubles dans l'eau; le *chloroaurate*  $C^{16}H^{21}AzO^2.HCl.AuCl^3$  forme des tablettes jaunes solubles dans l'eau chaude.

#### 8. Belladonine $C^{17}H^{23}AzO^2$ .

La belladonine a été retirée par Hubschmann (2) des eaux mères de la préparation de l'atropine au moyen des feuilles de belladone. Sa constitution est encore inconnue, certains auteurs même mettent en doute son individualité. Kraut (3) lui attribuait la formule  $C^{17}H^{23}AzO^3$  et la regardait comme un isomère de l'atropine et de l'hyoscyamine, tandis que pour Ladenburg et Roth (4) elle devait être regardée comme un mélange d'atropine et d'oxyatropine  $C^{17}H^{23}AzO^4$ . Merling (5) observa que l'ébullition prolongée avec la baryte dédouble la

(1) *Ibid.*, 12, 287.

(2) *Jahresbericht der Chemie* (1858), 376.

(3) *B.*, 13, 165.

(4) *B.*, 17, 152.

(5) *B.*, 17, 381.

belladonine en tropine et acide atropique : aussi lui attribua-t-il la formule  $C^{17}H^{21}AzO^2$ , admise aussi par Hesse (1). D'après ce savant, la belladonine serait un produit de transformation de l'apoatropine. Elle se formerait lorsqu'on chauffe cet alcaloïde avec l'acide chlorhydrique, ou bien quand on le tient longtemps en fusion.

La belladonine résiste beaucoup plus que les autres alcaloïdes des solanées à l'action de l'eau de baryte; cependant l'ébullition prolongée avec ce réactif la scinde comme l'a vu Merling en acide atropique et une base de composition  $C^8H^{15}AzO$ .



Pour ce savant, comme pour Ladenburg, cette base est la tropine; pour Hesse, au contraire, elle en serait un isomère qu'il nomme *bellatropine*; son chloroplatinate fond à 212° et son chloroaurate à 163°.

La belladonine serait donc, d'après lui, l'éther atropique de la bellatropine. Elle n'existerait pas dans la belladone et prendrait naissance sous l'action des réactifs, aux dépens de l'atropine et de l'hyoscyamine : ces alcaloïdes, perdant une molécule d'eau, donneraient d'abord l'apoatropine, qui se transformerait ensuite en son isomère la belladonine.

Les auteurs s'accordent à décrire la belladonine comme une masse résineuse incristallisable, à peine soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, la benzine; sa solution alcoolique possède une réaction alcaline.

Le chloroplatinate  $(C^{17}H^{21}AzO^2.HCl)^2PtCl^4 + 3H^2O$  se précipite à l'état amorphe; il fond à 229° après dessiccation. Le chloroaurate  $C^{17}H^{21}AzO^2.HCl.AuCl^3 + nH^2O$  est presque insoluble dans l'eau et fond au-dessus de 120°.

#### 9. Hyoscine ou Scopolamine $C^{17}H^{21}AzO^1$ .

L'hyoscine fut découverte en 1880 par Ladenburg dans les eaux mères de la préparation de l'hyoscyamine provenant

(1) *A. L.*, 264, 8; 274, 123; 277, 293.

(2) *B.*, 13, 940, 1549.

de la jusquiame. Il lui attribua la formule  $C^{17}H^{23}AzO^3$  et constata qu'elle se dédoublait sous l'action de l'eau de baryte en acide tropique et une base qu'il prit à tort pour un isomère de la tropine et qu'il désigna sous le nom de *pseudotropine*. Plus tard, en 1890, E. Schmidt (1) isola des *scopolia japonica* et *atropoides*, plantes très voisines de la belladone, un alcaloïde, auquel il attribua la formule  $C^{17}H^{21}AzO^4$  et le nom de *scopolamine*; il l'identifia ensuite avec l'hyoscine de Ladenburg (2). Hesse (3) confirma plus tard l'identité des deux alcaloïdes.

Depuis lors, le nom de scopolamine prévalut presque partout; le nom d'hyoscine n'est plus guère employé que pour désigner, dans le commerce, la scopolamine provenant de la jusquiame.

La scopolamine a été rencontrée dans les *scopolia japonica* et *atropoides*, dans la racine de belladone, dans les semences de jusquiame et de *datuna stramonium*, dans les feuilles et les racines du *duboisia myoporoides*.

**Préparation.** — On l'extrait des eaux mères de la préparation de l'hyoscyamine, soit que l'on s'adresse, pour obtenir cet alcaloïde aux semences de jusquiame ou aux feuilles et racines du duboisia. On sépare la scopolamine de l'hyoscyamine en faisant cristalliser leurs chloroaurates. Celui de scopolamine se dépose le premier. On poursuit la purification jusqu'à ce qu'il fonde à 198-199°. On le décompose alors par l'hydrogène sulfuré, après l'avoir délayé dans l'eau : son chlorhydrate cristallise par évaporation de la solution obtenue.

**Propriétés.** — La scopolamine se présente en cristaux prismatiques fusibles à 59°, assez solubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme. Elle est lévogyre  $\alpha_D = -13^{\circ},7$  et possède la propriété de dilater la pupille autant que l'hyoscyamine. Ses solutions sont alcalines et ses sels cristallisent généralement avec facilité.

(1) *Archiv der Pharm.*, 228, 439, 435.

(2) *Ibid.*, 230, 207; 232, 408.

(3) *A. L.*, 274, 120; 276, 84.

L'ébullition avec l'eau de baryte la dédouble en acide tropique et *scopoline*.



Le *bromhydrate*  $C^{17}H^{21}AzO^4.HBr + 3H^2O$  est officinal en Allemagne; il cristallise en tablettes orthorhombiques efflorescentes. Le sel sec fond entre 187° et 191°. Le *chlorhydrate*  $C^{17}H^{21}AzO^4.HCl + 2H^2O$ . Le *sulfate*  $(C^{17}H^{21}AzO^4)^2SO^4H^2$  forme de fines aiguilles, très solubles dans l'eau. Le *picrate*  $C^{17}H^{21}AzO^4.C^6H^2(AzO^2)^3(OH)$  fond à 187-188°. Le *chloroaurate*  $C^{17}H^{21}AzO^4.HCl.AuCl^3$  fond à 198-199°. L'*iodométhylate*  $C^{17}H^{21}AzO^4.CH^3I$  et l'*iodéthylate*  $C^{17}H^{21}AzO^4.C^2H^5I$  cristallisent dans l'alcool en aiguilles fusibles respectivement à 215° et à 185-186°.

10. **Scopolamine inactive**  $C^{17}H^{21}AzO^4 + H^2O$ .

**Atroscine**  $C^{17}H^{21}AzO^4 + 2H^2O$ .

Si l'on traite la solution de bromhydrate de scopolamine gauche par l'oxyde d'argent humide, on obtient, après séparation du bromure d'argent, et évaporation de la liqueur, la *scopolamine inactive* (Schmidt, Hesse). La même transformation se produit lorsqu'on ajoute de la potasse à la solution alcoolique de scopolamine gauche.

Sous le nom d'*atroscine*, Hesse désignait un alcaloïde de formule  $C^{17}H^{21}AzO^4 + 2H^2O$ , qu'il avait retiré du bromhydrate de scopolamine du commerce; Gadamer (1) vient de montrer que ce composé et la *scopolamine inactive*  $C^{17}H^{21}AzO^4 + H^2O$  de Schmidt, sont deux hydrates différents d'un même alcaloïde: l'*atroscine* de Hesse  $C^{17}H^{21}AzO^4 + 2H^2O$  fusible à 37°, perd, en effet, une molécule d'eau, lorsqu'on l'abandonne à l'air, au-dessus de 20°, en donnant la *scopolamine inactive* de Schmidt  $C^{17}H^{21}AzO^4 + H^2O$  fusible à 55-56°. Hesse est venu confirmer cette assertion (2) en montrant que l'*atroscine* anhydre et amorphe, additionnée d'eau, donne le monohydrate cristallisé (*scopolamine inactive*), si la température est

(1) J. C. [2], 64, 565.

(2) *Ibid.* (2), 66, 194.



comprise entre 5 et 8° et le dihydrate (atrosine) si l'on opère à 0°.

Le *chloroaurate d'atrosine*  $C^{17}H^{21}AzO^4.HCl.AuCl^3$  forme des paillettes fusibles à 201-202°. Le *bromhydrate*  $C^{17}H^{21}AzO^4.HBr$  cristallise dans l'eau en grandes tables clinorhombiques (Hesse).

Comme la scopolamine gauche, l'atrosine se dédouble sous l'action de l'eau de baryte bouillante en *scopoline* et *acide tropique*.

**Oscine ou scopoline.**  $C^8H^{13}AzO$ . — La scopoline cristallise dans l'éther en aiguilles incolores, fusibles à 109°; elle bout, sans décomposition, à 244-243°.

C'est une base tertiaire: le permanganate de potassium lui enlève un groupe méthyle et la convertit en *scopoligénine*  $C^7H^{11}AzO$ , base secondaire, tout à fait analogue à la tropigénine. L'iodure de méthyle donne un iodure de scopoline-méthylammonium, dont l'hydroxyde se scinde comme le sel correspondant provenant de la tropine (1).

De même que la tropine donne des tropéines, de même la scopoline donne des scopoléines étudiées par Merck (2) par Luboldt et par Hesse (3).

## II. — TROPÉINES ARTIFICIELLES

1. **Nitrotropéine**  $C^8H^{14}Az-AzO^3$ . — La nitrotropéine s'obtient en chauffant au bain-marie 2<sup>gr</sup> de tropine avec 12<sup>gr</sup> d'acide nitrique ( $D = 1,25$ ); on neutralise ensuite par le carbonate de potassium et l'on extrait à l'éther la tropéine formée (4).

La nitrotropéine, obtenue par évaporation de l'éther, cristallise peu à peu. Elle est soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme, la benzine. Les alcalis la dédoublent à l'ébullition. Elle donne un chloroplatinate et un chloroaurate cristallisés.

(1) LUBOLDT, *Archiv der Pharm.*, 236,33,

(2) *Jahresberichte der Firma Merck für 1894*, p. 15.

(3) HESSE, *A. L.*, 271, 114 et 276, 84.

(4) LADENBURG, *B.*, 15, 1025.

2. **Acétyltropéine**  $C^8H^{14}Az-CO^2-CH^3$ . — On l'obtient en chauffant la tropine avec l'anhydride acétique. C'est un liquide incolore, bouillant à 235-237°, soluble dans l'eau et dans l'alcool. Son chloroaurate fond à 193°.

3. **Lactyltropéine**  $C^8H^{14}Az-CO^2-CH(OH)-CH^3$ . — Elle cristallise dans le chloroforme en aiguilles blanches fusibles à 74-75°, solubles dans l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme. Elle n'est pas mydriatique, mais relève les fonctions du cœur.

4. **Benzoïltropéine**  $C^8H^{14}Az-CO^2-C^6H^5$ . — Elle cristallise en paillettes nacrées fusibles à 41-42° après dessiccation. Elle est toxique, mais non mydriatique.

5. **Phénylacétyltropéine**  $C^8H^{14}Az-CO^2-CH^2-C^6H^5$ , huile incolore possédant une odeur fortement vireuse.

6. **Cinnamyltropéine**  $C^8H^{14}Az-CO^2-CH=CH-C^6H^5$ , lamelles fusibles à 70°.

7. **Oxybenzoïltropéines**  $C^8H^{14}Az-CO^2-C^6H^4-OH$ . — La *salicyltropéine* forme des aiguilles brillantes fusibles à 58-60°, elle est mydriatique; la *métoxybenzoïltropéine* fond à 226°; la *paraoxybenzoïltropéine* fond à 227°.

8. **Atrolactyltropéine** ou **pseudoatropine**  $C^8H^{14}Az-CO^2-C(OH)(CH^3)-C^6H^5$ . — Cette tropéine est isomère avec l'atropine et se produit de même en substituant l'acide atrolactique à l'acide tropique. Elle cristallise dans l'eau en aiguilles brillantes fusibles à 119-120°. Son action mydriatique est à peu près semblable à celle de l'atropine.

9. **Phénylglycolyltropéine** ou **Homatropine**  $C^8H^{14}Az-CO^2-CH(OH)-C^6H^5$ . — Elle cristallise dans l'éther en prismes incolores fusibles à 95,5-98,5. Bien qu'assez peu soluble dans l'eau, elle est hygroscopique. Elle provoque la dilatation de la pupille aussi énergiquement que l'atropine; mais son action est beaucoup moins prolongée; de plus, elle est beaucoup moins toxique. On l'emploie en thérapeutique à l'état de *bromhydrate*  $C^{16}H^{21}AzO^3.HBr$ . Ce sel cristallise facilement dans l'alcool en prismes rhombiques fusibles à 210°; il est très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool. Le *sulfate*  $(C^{16}H^{21}AzO^3)^2SO^3H^2$  forme des aiguilles brillantes. Le *chloroaurate*  $C^{16}H^{21}AzO^3.HCl.AuCl^3$  est très peu soluble dans l'eau. Le

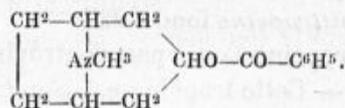
*picrate*  $C^{16}H^{21}AzO^1.C^6H^2(AzO^2)^3(OH)$  cristallise en feuillets brillants très solubles dans l'eau chaude (Ladenburg).

10. **Benziltropéine**  $C^8H^{14}Az-CO^2-C(OH)(C^6H^5)^2$ . — Cet éther de l'acide benzilique cristallise dans l'éther en prismes durs peu solubles dans l'eau (1).

11. **Phtalyltropéine**  $C^{24}H^{32}Az^2O^4$  — Aiguilles brillantes fusibles à 70°.

### III. — $\psi$ -TROPÉINES

1. **Tropacocaïne ou benzoïl- $\psi$ -tropéine**  $C^8H^{14}Az.CO^2-C^6H^5$ . — La tropacocaïne a été découverte par Giesel (2) dans les feuilles de coca de Java et retrouvée plus tard par le même auteur dans les autres espèces de coca (3). Liebermann (4) l'étudia et en fixa la composition. Depuis que Willstaetter a établi la stéréoisomérisie de la tropine et de la  $\psi$ -tropine, la constitution de cet alcaloïde n'est plus douteuse et peut être représentée par la formule :



*Préparation.* — La tropacocaïne se rencontre dans les feuilles de coca de Java avec la cocaïne, les truxillines, la cinnamylcocaïne et d'autres alcaloïdes encore. Pour l'extraire, de ce mélange, on dissout les alcaloïdes dans l'acide chlorhydrique étendu et l'on ajoute un excès d'ammoniaque. La tropacocaïne reste alors en solution, tandis que les autres alcaloïdes sont précipités. On peut l'extraire en ajoutant de la potasse à la solution filtrée, puis en agitant avec de l'éther. On purifie la tropacocaïne en faisant cristalliser son chlorhydrate dans l'alcool bouillant. Il suffit, pour avoir l'alcaloïde lui-même, de traiter la solution de son chlorhydrate par le car-

(1) PETIT et POLONOWSKI, *Bull.* (3), 9, 1016.

(2) *B.*, 24, 2336 (1891).

(3) *B.*, 24, 2587.

(4) *B.*, 25, 927.

bonate de sodium, d'agiter celle-ci avec de l'éther et d'évaporer le dissolvant.

*Propriétés.* — La tropacocaïne forme des tablettes blanches, d'aspect gras, fusibles à 49°, solubles dans les dissolvants organiques. Sa solution alcoolique a une forte réaction alcaline; elle est inactive sur la lumière polarisée.

L'ébullition avec l'eau de baryte dédouble la tropacocaïne en acide benzoïque et  $\psi$ -tropine (Liebermann).



Le *chlorhydrate*  $C^{15}H^{19}AzO^2.HCl$  cristallise en aiguilles très solubles dans l'eau, fusibles à 271°. Le *bromhydrate*  $C^{15}H^{19}AzO^2.HBr$  est moins soluble et cristallise en feuilletts brillants. Le *chloroaurate*  $C^{15}H^{19}AzO^2.HCl.AuCl^3$  fond à 208°. L'*iodométhylate*  $C^{15}H^{19}AzO^2.CH^3I$  est peu soluble dans l'eau (1).

2. **Cinnamyl- $\psi$ -tropéine**  $C^9H^{14}Az.CO^2.CH=CH.C^6H^5$ . — Elle fond à 88°; elle est très soluble dans l'alcool, l'éther, la benzine (2).

3. **Phénylglycolyl- $\psi$ -tropéine**  $C^{12}H^{14}Az.CO^2.CH(OH).C^6H^5$ . — On l'appelle encore *pseudohomatropine*.

4. **Tropyl- $\psi$ -tropéine**  $C^8H^{14}Az.C^9H^9O^2$ . — Cet isomère de l'atropine fond à 86-88°; il est légèrement lévogyre et n'est pas mydriatique. Son *chlorhydrate*  $C^{17}H^{23}AzO^2.HCl$  fond à 183°; son *chloroaurate*  $C^{17}H^{23}AzO^2$  fond à 135°.

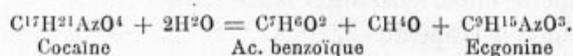
(1) LIEBERMANN, B., 24, 2344.

(2) LIEBERMANN et LIMPACH, B., 25, 934.

## CHAPITRE VII

### I. — ECGONINES

**Historique.** — L'histoire de l'ecgonine proprement dite se confond avec celui de la cocaïne. Ce dernier alcaloïde fut découvert en 1860, par Niemann (1), dans les feuilles d'*érythroxyton coca* et sa formule fut établie, un peu plus tard, par Lossen (2). Ce savant en fit une étude approfondie : il observa qu'il se dédouble, lorsqu'on le fait bouillir avec les acides étendus, en acide benzoïque, alcool méthylique et une nouvelle base, l'ecgonine.



La même réaction se produit encore lorsqu'on fait bouillir la cocaïne avec l'eau de baryte (3).

L'ébullition de la solution aqueuse de cocaïne, sans aucune addition, amène encore son dédoublement (4); mais celui-ci est incomplet et produit la benzoïlecgonine et l'alcool méthylique (5), composé que W. Merck (6) avait déjà obtenu comme produit secondaire, en préparant la cocaïne.



Simultanément et indépendamment l'un de l'autre,

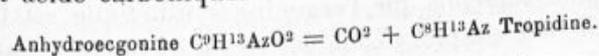
- (1) *A. L.*, 114, 213.
- (2) *A. L.*, 133, 351 (1865).
- (3) CALMELS et GOSSIN, *C. R.*, 100, 1143 (1885).
- (4) PAUL, *B.*, 19, Ref., 29 (1886).
- (5) EINHORN, *B.*, 21, 47 (1888).
- (6) *B.*, 18, 1594 et 2952 (1885).

Merck (1) et Skraup (2) réussirent par la réaction inverse la synthèse partielle de la cocaïne, en chauffant un mélange de benzoïecgonine, d'iodure de méthyle et d'alcool méthylique; mais le rendement de cette réaction était très mauvais. Einhorn (3) montra que l'on pouvait, au contraire, préparer très facilement la cocaïne en saturant d'acide chlorhydrique, une solution de benzoïecgonine dans l'alcool méthylique.

La cocaïne se comportait donc comme l'éther méthylique et benzoïque de l'ecgonine. Cette interprétation des faits était, d'ailleurs, appuyée par la déshydratation que subit l'ecgonine, sous l'influence du perchlorure de phosphore, en donnant l'anhydroecgonine  $C^9H^{13}AzO^2$  (4), composé à fonction éthylénique.

Merck, s'appuyant alors sur l'analogie des propriétés physiologiques présentées par la cocaïne et les alcaloïdes des solanées, émit l'hypothèse, confirmée plus tard, que l'ecgonine était un acide tropinecarbonique.

Dans cet ordre d'idées, Einhorn montra d'abord que l'ecgonine est une amine tertiaire, car elle ne peut réagir que sur une seule molécule d'iodure de méthyle (5), puis Stock (6) prouva que son noyau devait contenir celui de la pyridine, car, distillée sur la poudre de zinc, elle donne l'éthylpyridine. Ce dernier composé se forme aussi, dans les mêmes conditions, aux dépens de la tropine; l'analogie de constitution de l'ecgonine avec cette amine alcool fut alors établie par une importante observation de Einhorn (7), qui réussit à dédoubler l'anhydro-ecgonine, sous l'influence de la chaleur, en tropidine et acide carbonique.



Toutes ces réactions s'accordent parfaitement avec ce fait, observé par Liebermann (8) que l'ecgonine, oxydée par l'acide

(1) *B.*, 18, 2264 (1885).

(2) *Monatshefte für Chemie*, 6, 560 (1885).

(3) *B.*, 21, 47 et 3335 (1888).

(4) MERCK, *B.*, 19, 3002; EINHORN, *B.*, 20, 1221.

(5) *B.*, 21, 3041 (1888).

(6) *B.*, 22, 1126 (1889).

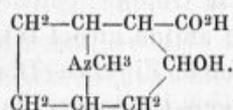
(7) *B.*, 22, 399 (1889).

(8) *B.*, 23, 2518 (1890); 24, 606 (1891).

chromique, donne l'acide tropinique  $d$   $C^8H^{13}AzO^4$ , c'est-à-dire l'isomère dextrogyre de l'acide inactif obtenu dans les mêmes conditions par Merling (1) à partir de la tropine. Dans cette oxydation de la tropine ou de l'ecgonine, il se produit aussi de l'acide ecgonique  $C^7H^{11}AzO^3$ ; or, Willstaetter et Bode (2) ont montré récemment que l'acide ecgonique, dérivé de la tropine, était la forme racémique de celui dérivé de l'ecgonine.

L'analogie de constitution de la tropine et de l'ecgonine était encore appuyée par la découverte, faite par Liebermann, de la benzoil- $\psi$ -tropéine ou tropacocaïne, parmi les alcaloïdes de la coca (3).

Aussi, attribue-t-on, depuis longtemps, à l'ecgonine une formule analogue à celle de la tropine. La formule de Einhorn (4), puis celle de Merling (5) eurent successivement la préférence des chimistes. Enfin, Willstaetter (6) parvint à transformer l'ecgonine en subérone  $C^7H^{12}O$ , par une suite de réactions simples et régulières; puis, en partant de cette acétone, il remonta, par la synthèse, jusqu'à l'ecgonine. Les formules de Einhorn ou de Merling ne peuvent plus être prises en considération, et il y a lieu de leur substituer la formule de Willstaetter, qui s'applique d'ailleurs parfaitement à tous les faits, comme nous allons le voir.



Ajoutons toutefois que l'ecgonine synthétique est inactive et qu'elle n'a pu être dédoublée jusqu'ici en ses composants actifs; l'ecgonine naturelle est au contraire lévogyre.

**Isoméries de l'ecgonine.** — L'ecgonine renferme quatre atomes de carbone asymétriques (1. 2. 3. 5.); elle peut donc

(1) *A. L.*, 216, 348 (1883).

(2) *B.*, 34, 519.

(3) *B.*, 24, 2338 (1891).

(4) *B.*, 22, 1495 (1889).

(5) *B.*, 24, 3116 (1891); *EINHORN et TAHARA, B.*, 26, 324 (1892).

(6) *B.*, 31, 2498 (1898).

présenter seize isomères actifs, sans compter les racémiques. On ne connaît jusqu'ici que deux isomères actifs : l'ecgonine droite et l'ecgonine gauche et un racémique, l'ecgonine inactive; enfin, on connaît deux isomères de position, l'ecgonine  $\alpha$  et l'acide  $\psi$ -tropine- $o$ -carbonique, dont nous verrons plus loin la constitution.

1° L'ecgonine gauche ou ecgonine *l* est l'ecgonine ordinaire retirée par Lossen de la cocaïne;

2° L'ecgonine droite ou ecgonine *d* a été obtenue en chauffant l'ecgonine *l* avec les alcalis caustiques; ces deux composés ont des pouvoirs rotatoires très différents, ils ne sont donc pas des inverses optiques et si l'on considère la manière dont se comportent avec les alcalis les alcalamines isomères, la tropine et la  $\psi$ -tropine, il apparaît très vraisemblable que l'ecgonine *l* correspond à la tropine, instable sous l'action des alcalis, tandis que l'ecgonine *d* correspond à l'inverse stable, la  $\psi$ -tropine. L'ecgonine *d* fond d'ailleurs beaucoup plus haut que l'ecgonine *l*, de même que la  $\psi$ -tropine a un point de fusion plus élevé que son isomère instable.

Les ecgonines lévogyre et dextrogyre, aujourd'hui connues, présentent sans doute le genre d'isomérisie que M. Baeyer a appelée « isomérisie géométrique relative » et l'on peut prévoir l'existence de leurs inverses optiques encore inconnus. Ils appartiendront comme eux, soit à la série stable, soit à la série instable;

3° L'ecgonine de synthèse est, par son origine même, inactive sur le plan de la lumière polarisée; comme la formule de l'ecgonine ne comporte pas de plan de symétrie, cet isomère est un racémique. Sans doute, elle appartient à la série stable, car la tropinone, qui sert à la préparer donne la  $\psi$ -tropine lorsqu'on la réduit dans les mêmes conditions que celles employées dans la préparation de l'ecgonine synthétique. En fait, l'ecgonine *r* reste inaltérée, lorsqu'on la chauffe avec les alcalis; elle est donc stable à l'égard de ces agents. De plus, elle montre, même dans ses dérivés, une analogie de propriétés beaucoup plus grande avec l'ecgonine *d* stable qu'avec l'ecgonine *l* instable.

Les recherches entreprises jusqu'ici, soit pour dédoubler

l'ecgonine *r*, soit pour racémiser l'ecgonine *d* n'ont pas encore réussi.

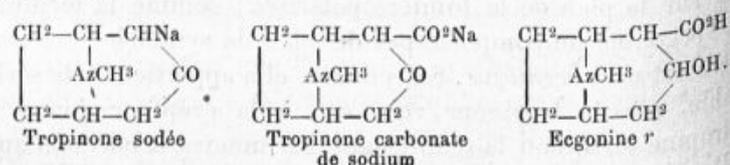
Les quatre isomères de l'ecgonine peuvent être facilement distingués les uns des autres par leurs propriétés et celles de leurs dérivés.

POINTS DE FUSION	ECGONINE <i>l</i>	ECGONINE <i>d</i>	ECGONINE <i>r</i>	ECGONINE $\alpha$
Alcali libre.....	198° (avec décomposition)	257°-261° id.	251° id.	305° id.
Chlorhydrate.....	246°	233°-234°	193°-194°	»
Chloroaurate.....	202°	220°	213°	183°-184°
Ether méthylique..	liquide	115°	125°-126°	114°
Iodométhylate.....	238°-239°	165°	182°	125°
	(La potasse le transforme à l'ébullition en acide $\beta$ cycloheptatriène carbonique fusible à 55°.			Ne donne pas cette réaction.

**Synthèse.** — La synthèse de l'ecgonine inactive a été effectuée par Willstaetter (1) de la manière suivante :

La tropinone sodée, que l'on obtient en faisant réagir le sodium sur une dissolution étherée de tropinone s'unit à l'acide carbonique dès la température ordinaire en donnant le tropinonecarbonate de sodium.

Ce composé, réduit par l'amalgame de sodium en solution aqueuse, maintenue froide et constamment acide, donne l'ecgonine *r*.

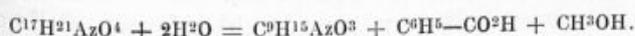


1. — **Ecgonine *l***,  $\text{C}^9\text{H}^{13}\text{AzO}^3 + \text{H}^2\text{O}$ .

L'ecgonine *l* ou ecgonine proprement dite dérive, nous l'avons dit, de la cocaïne et des alcaloïdes voisins, que ren-

(1) *A. L.*, 326, 42.

ferment les feuilles de coca (1) : par exemple la cocaïne, chauffée, avec l'acide chlorhydrique, se dédouble en ecgonine, acide benzoïque et alcool méthylique suivant la réaction :



L'acide sulfurique dilué et chaud, l'eau de baryte bouillante amènent le même dédoublement.

**Préparation.** — Les feuilles de coca renferment, à côté de la cocaïne, une grande proportion d'alcaloïdes voisins, mais ne possédant pas ses précieuses qualités physiologiques ; elles contiennent aussi d'autres composés cristallisant mal et encore peu connus. Or, Liebermann et Giesel ont montré que la plupart de ces corps, dont on ne tirait autrefois aucun parti, fournissent une grande proportion d'ecgonine lorsqu'on les fait bouillir avec les acides minéraux étendus. Comme, d'autre part, on sait remonter avec facilité de l'ecgonine à la cocaïne, la préparation synthétique de la cocaïne est devenue rapidement industrielle. On utilisa d'abord, pour préparer, l'ecgonine les résidus fournis par les anciens procédés de préparation de la cocaïne au moyen de la coca, puis des brevets furent pris pour l'extraction de la totalité de l'ecgonine renfermée dans l'extrait de feuilles de coca et l'on peut dire qu'aujourd'hui la presque totalité de la cocaïne est préparée artificiellement à partir de l'ecgonine.

1° *Traitement des résidus de la préparation de la cocaïne.*

— Ce mode d'extraction, imaginé par Liebermann et Giesel (2) a été perfectionné depuis par Einhorn et Willstaetter (3), Liebermann (4), Einhorn (5). On dissout dans 300<sup>gr</sup> d'alcool méthylique 50<sup>gr</sup> des alcaloïdes bruts composant le résidu de la préparation de la cocaïne et l'on ajoute 100<sup>gr</sup> d'acide sulfurique concentré. On fait bouillir le mélange pendant trois ou quatre heures au réfrigérant ascendant, puis l'on distille l'alcool et l'on verse le résidu sirupeux dans une grande quantité d'eau.

(1) LOSSEN. *A. L.*, 433, 354 ; LIEBERMANN et GIESEL, *B.*, 21, 3197.

(2) *B.*, 21, 3197.

(3) *B.*, 27, 1523 ; MEISTER LUCIUS UND BRÜNING, *Brev. allemand*, n° 76433, fév. 1893. — *B.*, 27, Ref. 933.

(4) *B.*, 27, 2051.

(5) *B.*, 27, 2960.

Les acides aromatiques qui, dans cette opération, ont été transformés en grande partie à l'état d'éthers méthyliques, sont ainsi précipités. On les sépare et on en extrait les dernières traces en agitant la liqueur avec du chloroforme. Celle-ci est alors saturée de carbonate de potassium, qui précipite l'éther méthylique de l'ecgonine sous la forme d'une huile, que l'on sépare à l'aide du chloroforme. On en prépare le chlorhydrate que l'on purifie par cristallisation dans l'alcool. Le chlorhydrate de l'ecgonine méthylique, ainsi obtenu est employé directement à la préparation de la cocaïne, comme nous le verrons dans la suite. Si l'on voulait en extraire l'ecgonine, il faudrait saponifier cet éther.

2° *Extraction de l'ecgonine totale renfermée dans les feuilles de coca.* — Les alcaloïdes dérivés de l'ecgonine précipitent la solution de sulfocyanate de zinc en donnant des sels doubles  $Zn(CSAz)_2 \cdot 2(A.CS.AzH)$  (A représentant un de ces alcaloïdes) complètement insolubles dans les solutions à 2 ou 4 % de sulfocyanate de zinc. Or ces sels doubles sont décomposés à froid par les alcalis caustiques, qui précipitent les alcaloïdes et donnent un sulfocyanate et un zincate alcalins solubles.

Pour obtenir tous les alcaloïdes que renferme un extrait de coca, il suffit donc d'en traiter la solution par le sulfocyanate de zinc ou par un mélange de sulfate de zinc et de sulfocyanate de potassium. Le précipité est lavé avec la même dissolution, puis décomposé par la soude. L'ecgonine brute, ainsi obtenue, peut servir directement à la préparation de la cocaïne. Pour l'avoir à l'état de pureté, il suffit de la faire cristalliser dans l'alcool (1).

**Propriétés.** — L'ecgonine cristallise en prismes orthorhombiques renfermant une molécule d'eau de cristallisation, fusibles à 140° après dessiccation. Très soluble dans l'eau, elle se dissout peu dans l'alcool et pas du tout dans l'éther.

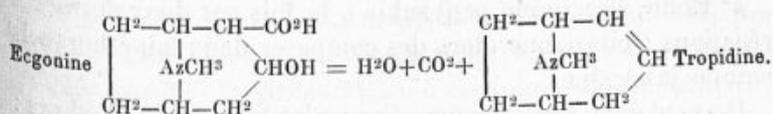
**Réactions.** — Comme tous les acides aminés, elle s'unit directement aux acides et aux bases. Ses solutions sont neutres et elle n'est pas déplacée de ses sels par l'acide carbonique.

(1) R. HENRIQUES, *Brev. allemand*, n° 77437 ; B. 28, Ref. 83.

Chauffée avec les chlorures de phosphore, l'ecgonine perd facilement une molécule d'eau en donnant l'*anhydroecgonine* (1).

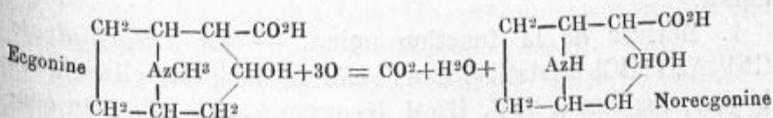


Chauffée avec l'acide chlorhydrique à 280°, elle se dédouble en eau, acide carbonique et *tropidine*.

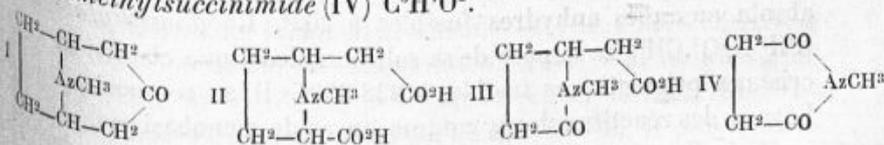


Distillée sur la poudre de zinc, elle donne l' $\alpha$ -éthylpyridine et de l'acide carbonique, par une réaction entièrement analogue à celle que donne la tropine dans les mêmes conditions.

Oxydée par le permanganate de potassium en solution alcaline, elle donne la *norecgonine* I, dans une réaction tout à fait semblable à celle qui fournit la nortropine à partir de la tropine.



Oxydée par l'acide chromique, elle donne, comme la tropine, successivement la *tropinone* C<sup>8</sup>H<sup>13</sup>AzO(I), l'*acide tropinique* C<sup>8</sup>H<sup>13</sup>AzO<sup>2</sup>(II), l'*acide ecgonique* C<sup>7</sup>H<sup>11</sup>AzO<sup>3</sup>(III), enfin le *n-méthylsuccinimide* (IV) C<sup>5</sup>H<sup>7</sup>O<sup>2</sup>.



**Dérivés.** — L'ecgonine est un acide alcool aminé; aussi donne-t-elle des dérivés de ces trois fonctions :

- 1° Comme amine elle donne des sels ;
- 2° Comme acide, elle donne des éthers lorsqu'on traite par le gaz chlorhydrique sa solution dans un alcool et ces éthers,

(1) MERCK, B., 49, 3002 ; EINHORN, B., 20, 1221.

chauffés avec une dissolution alcoolique d'ammoniaque se transforment en amide de l'ecgonine. Ils renferment encore la fonction alcool de l'ecgonine. Les sels de la fonction acide ont été peu étudiés ;

3° Comme alcool, l'ecgonine réagit sur les chlorures et les anhydrides d'acides en donnant d'autres éthers, possédant encore la fonction acide de l'ecgonine ;

4° Enfin, l'ecgonine peut subir à la fois ces deux dernières réactions : elle donne alors des composés deux fois éthers sels comme la cocaïne.

On peut donc préparer avec l'ecgonine trois séries d'éthers :

1° Des éthers alcools  $C^9H^{13}Az(OH)(CO^2R)$  ;

2° Des éthers acides  $C^9H^{13}Az(OR)(CO^2H)$  ;

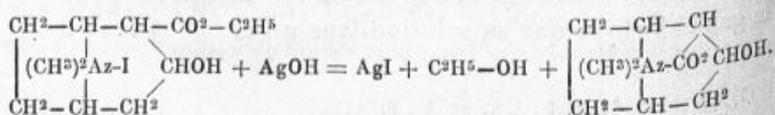
3° Des éthers neutres  $C^9H^{13}Az(OR)(CO^2R)$ .

Nous étudierons successivement avec les dérivés de l'ecgonine les deux premières sortes d'éthers ; quant aux éthers neutres de la troisième catégorie, dont quelques-uns sont des alcaloïdes très importants, ils seront étudiés à part et en détail.

1. **Dérivés de la fonction amine.** — Le *chlorhydrate*  $C^9H^{13}AzO^3.HCl$  cristallise dans l'eau en tablettes clinorhombiques, fusibles à 246°. Il est lévogyre  $\alpha_D = -57^\circ$ . On connaît aussi un *chlorhydrate basique*  $(C^9H^{13}AzO^3)^2HCl + H^2O$  fusible à 216-217° après dessiccation.

Le *chloroplatinate*  $(C^9H^{13}AzO^3.HCl)^2PtCl^4$  fond à 226°. Le *chloroaurate*  $C^9H^{13}AzO^3.HCl.AuCl^3$  cristallise dans l'alcool absolu en cubes anhydres fusibles à 202°. L'*iodométhylate*  $C^9H^{13}AzO^3.CH^3I$  se dépose de sa solution alcoolique chaude en cristaux prismatiques fusibles à 238-239°. Il se comporte à l'égard des réactifs colorés comme un acide monobasique.

*Méthylbétaine de l'ecgonine*  $C^{10}H^{17}AzO^3$ . — L'iodure de méthyle réagit de même sur les éthers de l'ecgonine. L'iodométhylate d'éthylecgonine, chauffé avec l'oxyde d'argent humide, donne la méthylbétaine de l'ecgonine suivant la réaction :



2. **Dérivés de la fonction acide.** — Calmels et Gossin(1) ont décrit un sel de baryum de l'ecgonine répondant à la formule  $(C^8H^{14}AzO^3)^2Ba + nH^2O$ .

L'éther éthylique de l'ecgonine  $C^8H^{13}Az(OH)(CO^2.C^2H^5)$  est une huile incolore, qui ne peut être distillée sans décomposition.

Chlorhydrate de l'éther méthylique de l'ecgonine  $C^8H^{13}Az(OH)(CO^2CH^3).HCl + H^2O$ . — Ce composé est très important, puisqu'il est un terme de passage dans la préparation industrielle de la cocaïne. Sa préparation a été donnée déjà à propos de l'ecgonine. On le purifie par cristallisation dans l'alcool bouillant : il se dépose en cristaux prismatiques transparents fusibles à  $212^\circ$  (2). Le chlorure de benzoïle le transforme en cocaïne.

Amide de l'ecgonine  $C^8H^{13}Az(OH)(CO-AzH^2)$ . — Il se produit lorsqu'on chauffe à  $100^\circ$  une solution alcoolique d'ammoniaque avec l'éther méthylique de l'ecgonine (3). Il forme des prismes brillants, fusibles à  $198^\circ$ . Son chlorhydrate fond à  $275^\circ$ ; son chloroaurate à  $140-141^\circ$  après dessiccation; son chloroplatinate à  $260^\circ$ ; son iodométhylate à  $203^\circ$ .

Le chlorure de benzoïle en présence de soude le transforme en dérivé benzoïlé du nitrile correspondant  $C^8H^{13}Az(O-CO-C^6H^5)(CAz)$  et l'on obtient le nitrile de l'ecgonine  $C^8H^{13}Az(OH)(CAz)$  en chauffant l'amide avec le chlorure de benzoïle. Ce nitrile cristallise dans la benzine en aiguilles brillantes fusibles à  $125^\circ, 5$ .

3. **Ethers de la fonction alcool.** — Les éthers dérivés de la fonction alcool de l'ecgonine répondent à la formule générale  $C^8H^{13}Az(OR)(CO^2H)$  et s'obtiennent en faisant réagir les anhydrides d'acide et l'eau sur l'ecgonine (4); le plus important d'entre eux est la benzoïlecgonine, que l'on peut transformer en cocaïne.

Benzoïlecgonine  $C^8H^{13}Az(O-CO-C^6H^5)(CO^2H)$ . — Elle a été découverte par Merck (5) dans les résidus de la préparation

(1) C. R., 400, 1143.

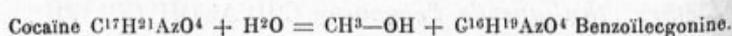
(2) EINHORN et KLEIN, B., 21, 3336.

(3) EINHORN et NORWALL, B., 26, 963.

(4) LIEBERMANN et GIESEL, B., 21, 3196.

(5) B., 18, 1594.

de la cocaïne. Comme elle se produit déjà lorsqu'on fait bouillir la solution aqueuse de cet alcaloïde, l'on ne sait pas si elle existe réellement dans les feuilles de coca.



Liebermann et Giesel l'ont obtenue par le procédé que l'industrie utilise encore aujourd'hui pour sa préparation. Dans une dissolution aqueuse chaude et saturée d'ecgonine, on ajoute lentement un peu plus que la quantité théorique d'anhydride benzoïque et l'on fait digérer le mélange au bain-marie pendant une heure. Il se prend en masse par refroidissement. On le lave avec de l'éther, qui enlève l'anhydride benzoïque en excès et l'acide benzoïque produit, tandis que l'ecgonine et la benzoïlecgonine restent indissoutes. On sépare ensuite ces deux composés en reprenant leur mélange par une petite quantité d'eau, qui dissout très facilement l'ecgonine. La concentration de l'eau-mère fournit encore une petite quantité de benzoïlecgonine et une solution concentrée d'ecgonine, qui rentre dans la fabrication.

La benzoïlecgonine cristallise dans l'eau bouillante en prismes orthorhombiques de formule  $C^{16}H^{19}AzO^4 + 4H^2O$ , fusibles à 86-87° dans leur eau de cristallisation; après dessiccation la benzoïlecgonine fond à 195°. Elle est très soluble dans l'eau bouillante et dans l'alcool, peu soluble dans l'eau froide et dans l'éther.

Traitée par l'alcool méthylique et l'acide chlorhydrique, elle se transforme quantitativement en *cocaïne*.

Chauffée à 100° avec l'acide chlorhydrique concentré, elle se dédouble en acide benzoïque et ecgonine.

*Cinnamylecgonine*  $C^8H^{13}Az(O-CO-CH=CH-C^6H^5)(CO^2H)$ . — La solution alcoolique de cinnamylecgonine, additionnée d'éther, laisse déposer des aiguilles à éclat vitreux, très solubles dans l'eau chaude, peu solubles dans l'eau froide, et fusibles à 216° en se décomposant. L'alcool méthylique et l'acide chlorhydrique la transforment en *cinnamylcocaïne* (1).

*Anisylecgonine*  $C^8H^{13}Az(O-CO-C^6H^4-OCH^3)(CO^2H)$  (2). —

(1) LIEBERMANN, B., 21, 3373.

(2) *Ibid.*, 22, 132.

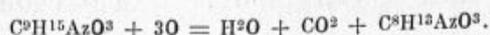
Elle forme des aiguilles fusibles à 194° et donne l'*anisylco-caine* sous l'action de l'acide chlorhydrique et de l'alcool méthylique.

*Truxillylecgonine*  $\beta$ .  $C^{36}H^{42}Az^2O^8$ . — On l'obtient en chauffant au bain-marie pendant deux heures de l'ecgonine en poudre fine avec de l'anhydride truxillique  $\beta$  dissous dans la benzine (1). Elle cristallise dans l'alcool en aiguilles fusibles à 202° en se décomposant. Elle peut être transformée en *truxilline*  $\beta$  par l'alcool méthylique et l'acide chlorhydrique.

4. **Produits de transformation de l'ecgonine.** — L'étude de ces produits présente un grand intérêt parce qu'elle a permis de connaître la structure de l'ecgonine; aussi avons-nous donné leurs formules développées à propos de celle-ci.

Parmi eux, nous avons étudié déjà, en parlant de la tropine, la tropidine, la tropinone, les acides tropinique et ecgonique, nous n'y reviendrons pas.

a) **Norecgonine**  $C^8H^{13}AzO^3$ . — La norecgonine se produit lorsqu'on oxyde l'ecgonine par le permanganate de potassium en liqueur alealine (2).



La norecgonine forme de longues aiguilles fusibles à 233°; son *chlorhydrate* a pour formule  $C^8H^{13}AzO^3.HCl + H^2O$ ; son *chloroaurate*  $C^8H^{13}AzO^3.HCl.AuCl^3 + 2H^2O$ , très peu soluble dans l'eau, fond à 244°. Son *dérivé benzoïlé*  $C^7H^{11}Az(O-CO-C^6H^5)(CO^2H)$  se produit lorsqu'on oxyde la benzoïlecgonine par le permanganate de potassium; il fond à 230° en se décomposant.

La norecgonine est une amine secondaire: aussi son dérivé benzoïlé, traité par l'acide nitreux, donne-t-il le dérivé nitrosé correspondant  $C^7H^{10}Az(AzO)(O-CO-C^6H^5)(CO^2H)$ .

b) **Anhydroecgonine**  $C^9H^{13}AzO^2$ . — Ce produit de déshydratation de l'ecgonine se prépare en la faisant bouillir à reflux avec l'oxychlorure de phosphore (3). On peut encore l'obtenir

(1) LIEBERMANN et DRORY, *B.*, 22, 680.

(2) EINHORN, *B.*, 21, 3033.

(3) MERCK, *B.*, 19, 3002; EINHORN, *B.*, 21, 3035.

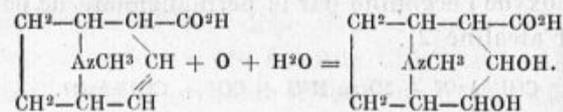
en chauffant en tubes scellés à 140° la cocaïne avec l'acide acétique saturé de gaz chlorhydrique.

L'anhydroecgonine se précipite cristallisée lorsqu'on additionne d'éther sa solution alcoolique. Elle fond à 225° en se décomposant. Elle est extrêmement soluble dans l'alcool et l'eau et presque insoluble dans l'éther, la ligroïne ou la benzine.

Elle possède une fonction éthylénique et fixe 2Br en donnant le bromure  $C^9H^{13}AzO^2Br^2$ , ou bien une molécule d'acide bromhydrique pour donner le composé  $C^9H^{14}BrAzO^2.HBr$  fusible à 250° (1).

L'anhydroecgonine fixe d'ailleurs 2H, lorsqu'on la traite par le sodium et l'alcool amylique bouillant : l'hydroecgonidine  $C^9H^{15}AzO^2$  ainsi produite sera étudiée plus loin.

La solution acide de permanganate de potassium se décolore immédiatement au contact de l'anhydroecgonine. Lorsqu'elle est suffisamment étendue et refroidie à 0°, on obtient la dioxyanhydroecgonine  $C^9H^{15}AzO^4$  (2).



La dioxyanhydroecgonine forme une masse cristalline qui se décompose lorsqu'on la chauffe vers 200°. Son chlorhydrate fond à 251° et son éther méthylique à 138-139°.

Le chlorhydrate d'anhydroecgonine  $C^9H^{13}AzO^2.HCl$  fond à 240-241°; l'iodhydrate  $C^9H^{13}AzO^2.HI$  donne avec la solution d'iode dans l'acide iodhydrique, un iodhydrate d'iodure  $C^9H^{13}I^2AzO^2.HI$ , fusible à 185-186°; le bromhydrate  $C^9H^{13}AzO^2.HBr$  et le bromhydrate de bromure  $C^9H^{13}Br^2AzO^2.HBr$  se présentent de même; le chloroplatinate  $(C^9H^{13}AzO^2.HCl)_2PtCl^4$  fond à 223°.

c) Hydroecgonidine  $C^9H^{15}AzO^2$ . — L'hydroecgonidine, obtenue comme il est dit plus haut, cristallise en aiguilles microscopiques fusibles à 200°. Son amide  $C^9H^{14}(CO-AzH^2)$ , traité

(1) EINHORN et EICHENGRUEN, B., 23, 2888, 2870.

(2) EINHORN et RASSON, B., 25, 1394.

par le brome et la soude donne l'*isotropylamine*  $C^8H^{14}AzH^2$ , isomère de la troylamine.

## 2. — *Ecgonine d.*

L'*ecgonine droite* ou *ecgonine d* a été obtenue pour la première fois par Einhorn et Marquardt (1) en chauffant l'*ecgonine gauche* au bain-marie avec une lessive de potasse concentrée. On l'obtient aussi en traitant de même la *benzoïlecgonine* et en général les alcaloïdes de la feuille de coca (2).

Enfin, la *norecgonine d*, traitée par l'iodure de méthyle (3) fournit encore l'*ecgonine d*.

On la prépare en chauffant, au bain-marie, pendant vingt-quatre heures avec de la soude les alcaloïdes formant le résidu de la préparation de la cocaïne.

**Propriétés.** — L'*ecgonine d* se dépose de sa solution dans l'alcool en cristaux prismatiques, fusibles à  $257^\circ$  en se décomposant. Elle est beaucoup moins soluble dans l'alcool absolu que l'*ecgonine l*. Chauffée à  $140^\circ$  avec l'acide acétique, saturé de gaz chlorhydrique, elle perd, comme son isomère, une molécule d'eau et donne, comme lui, l'*anhydroecgonine*.

Le permanganate de potassium la transforme en *norecgonine d*  $C^8H^{13}AzO^3$  (Einhorn et Marquardt), amine secondaire donnant un dérivé nitrosé huileux.

1. **Sels.** — Le *chlorhydrate d'ecgonine d*  $C^9H^{15}AzO^3.HCl$  cristallise dans l'alcool absolu en prismes clinorhombiques, fusibles à  $236^\circ$ . Sa dissolution aqueuse à 4<sup>er</sup>,4 %, dans un tube de 20<sup>cm</sup>3, tourne à droite de  $1^\circ,6$  le plan de polarisation de la lumière polarisée. Le *chloroaurate*  $C^9H^{15}AzO^3.HCl.AuCl^3$  fond à  $220^\circ$  en se décomposant.

2. **Dérivés de la fonction acide.** — L'*éther méthylique*  $C^8H^{13}Az(OH)(CO^2-CH^3)$  forme de longs prismes fusibles à  $115^\circ$ . Chauffé à  $150-160^\circ$  avec le chlorure de benzoïle, cet éther donne la cocaïne *d*. L'*éther éthylique*  $C^8H^{13}Az(OH)(CO^2.C^2H^5)$

(1) *B.*, 23, 468 (1890).

(2) LIEBERMANN et GIESEL, *B.*, 23, 508, 926 (1890).

(3) EINHORN et FRIEDLAENDER, *B.*, 26, 1491 (1893).

donne un chloroaurate fusible à 153°. Le chloroaurate de l'éther propylique fond à 132°; celui de l'éther isobutylique fond à 130°.

L'amide de l'ecgonine  $d$   $C^8H^{13}Az(OH)(CO-AzH^2)$  cristallise dans l'alcool en aiguilles fusibles à 173°, extrêmement solubles dans l'eau, insolubles dans l'éther et dans la benzine. Son chlorhydrate fond à 268°; son picrate à 177°, son iodo-méthylate à 220° (1). Les anhydrides d'acides le transforment en éthers d'itrile correspondant  $C^8H^{13}Az(O.CO.R)(CAz)$ . L'iodhydrate du dérivé acétylé fond à 243°; le bromhydrate du dérivé benzoilé fond à 210°.

3. Dérivés de la fonction alcool. — Les anhydrides d'acides donnent avec l'ecgonine  $d$  des éthers analogues à ceux dérivés de l'ecgonine  $l$ .

La benzoilecgonine  $d$   $C^8H^{13}Az(O.CO.C^6H^5)(CO^2H)$  n'a pas été isolée; son chlorhydrate  $C^{14}H^{19}AzO^4.HCl$  fond à 244-245° (2). Son éther éthylique  $C^8H^{13}Az(O.CO.C^2H^5)(CO^2.C^2H^5)$  fond à 370°; le chlorhydrate de son éther propylique fond à 220°; celui de son éther isobutylique fond à 201°; celui de son éther isoamylique fond à 217°. Tous ces sels sont dextrogyres.

La cinnamylecgonine  $d$   $C^8H^{13}Az(O.CO-CH=CH-C^6H^5)(CO^2H)$  est liquide et donne un chlorhydrate fusible à 236°; son chloroplatinate fond à 225° en se décomposant (3).

L'isovalérylecgonine  $d$   $C^8H^{13}Az(O.CO.C^4H^9)(CO^2H)$  est solide et fond à 224° en se décomposant.

L'orthophtalylecgonine  $d$   $C^{26}H^{32}Az^2O^8$  donne un iodhydrate fusible à 103° (4).

### 3. — Ecgonine $r$ .

L'ecgonine  $r$  peut être appelée encore acide  $\psi$ -tropine- $c$ -carbonique. Elle a été préparée synthétiquement par Willstaetter de la manière suivante :

L'acide carbonique, en réagissant sur la tropinone sodée,

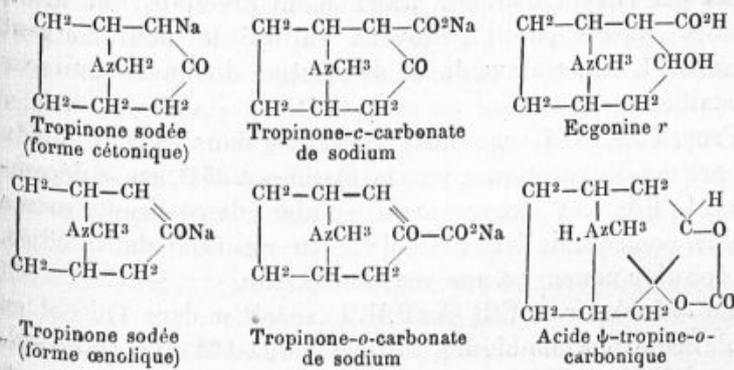
(1) EINHORN et KONEK, *B.*, 26, 970.

(2) EINHORN et GIESEL, *B.*, 23, 510; EINHORN et MARQUARDT, *B.*, 23, 984.

(3) DECKERS et EINHORN, *B.*, 24, 8.

(4) EINHORN, *B.*, 24, 12.

donne deux tropinonecarbonates de sodium isomères, correspondant à ses deux formes cétonique ou œnolique; si l'on traite leur mélange par l'amalgame de sodium et l'acide acétique, il se produit, d'une part, l'ecgonine *r* correspondant au premier isomère, l'acide tropinone-*c*-carbonique et, d'autre part, l'acide  $\psi$ -tropine-*o*-carbonique correspondant à la forme œnolique.



**Préparation.** — La tropinone desséchée sur la baryte est dissoute dans huit fois son poids d'éther pur et sec, placé dans un entonnoir à séparation, relié à un réfrigérant ascendant, muni lui-même d'un tube à chlorure de calcium. On y ajoute sept fois la quantité calculée de sodium en fils et l'on y fait passer immédiatement un courant rapide de gaz carbonique desséché. Bientôt, on voit se précipiter les tropinone-carbonates de sodium; on modère alors la réaction en entourant l'appareil de glace et on la poursuit pendant quatre heures. Les tropinone-carbonates de sodium sont alors essorés dans une atmosphère d'hydrogène, puis lavés, plusieurs fois, avec de l'éther pur et sec. On les dissout dans l'eau glacée, puis on verse de l'acide chlorhydrique étendu, en refroidissant énergiquement, jusqu'à ce que le mélange ait une réaction légèrement acide; enfin, on ajoute, par très petits fragments à la fois, le double de la quantité théorique d'amalgame de sodium. Pendant cette addition, on a soin d'agiter constamment le mélange à la turbine et d'y ajouter de l'acide chlorhydrique étendu, pour maintenir la réaction constamment acide. On obtient ainsi une dissolution renfermant à

l'état de chlorhydrates l'ecgonine *r* et l'acide  $\psi$ -tropine-*o*-carbonique.

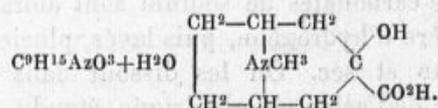
Les deux chlorhydrates sont séparés l'un de l'autre par cristallisation fractionnée dans l'alcool, qui dissout beaucoup mieux le chlorhydrate d'ecgonine que son isomère.

Pour avoir l'ecgonine *r* elle-même, on traite son chlorhydrate par l'oxyde d'argent, fraîchement précipité; on filtre, et l'on sépare par l'hydrogène sulfuré le peu d'argent dissous. L'évaporation de la dissolution donne l'ecgonine *r* cristallisée.

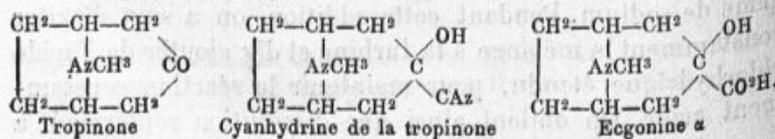
**Propriétés.** — L'ecgonine *r* cristallise dans l'alcool étendu en prismes quadratiques courts fusibles à 251°, en se décomposant. Elle est extrêmement soluble dans l'eau, même froide, peu soluble dans l'alcool absolu, insoluble dans l'éther. Sa solution aqueuse a une réaction neutre.

Le chlorhydrate  $C^9H^{15}AzO^3.HCl$  cristallise dans l'alcool en tablettes orthorhombiques, fusibles à 193-194°. Le chloroaurate  $C^9H^{15}AzO^3.HCl.AuCl^3$  fond à 213° en se décomposant. L'iodométhylate  $C^9H^{15}AzO^3.CH^3I$  fond à 182°. Chauffé avec la lessive de soude, il donne naissance au même acide  $\beta$  cycloheptatriène carbonique dont nous avons signalé la formation à partir des ecgonines *d* et *l*. Cette importante réaction montre bien que les trois ecgonines ont la même constitution. L'éther méthylique  $C^9H^{13}Az(OH)(CO^2.CH^3)$  forme des prismes incolores, fusibles à 125-126°.

#### 4. Ecgonine $\alpha$ .



L'ecgonine- $\alpha$  se prépare à l'aide de la tropinone, acétone qui fixe directement une molécule d'acide cyanhydrique; puis en hydrolysant la cyanhydrine ainsi formée.



Ce composé diffère des ecgonines *d*, *l* et *r* en ce que son carboxyle et son oxhydryle sont unis au même atome de carbone.

**Préparation.** — On obtient la cyanhydrine de la tropinone en faisant réagir à froid le cyanure de potassium sur la solution concentrée du chlorhydrate de tropinone. Pour la transformer en ecgonine  $\alpha$ , on la dissout dans l'alcool méthylique et l'on sature la dissolution de gaz chlorhydrique. Après quelques heures de contact à froid, on chauffe à reflux, durant quelques minutes, puis on évapore au bain-marie. Dans ces conditions, l'ecgonine  $\alpha$  d'abord formée se change en chlorhydrate de son éther méthylique. Le résidu de l'évaporation est ensuite saturé de carbonate de potassium qui, décomposant la chlorhydrate de l'éther méthylique de l'ecgonine  $\alpha$ , met cet éther en liberté. On l'extrait avec de l'éther; on sèche la solution sur le carbonate de potassium, on l'évapore et l'on obtient l'éther méthylique, que l'on purifie par cristallisation dans l'acétone. Pour saponifier cet éther et obtenir l'ecgonine  $\alpha$ , il suffit de le faire bouillir avec de l'eau : la base cristallise par refroidissement (1).

**Propriétés.** — L'ecgonine  $\alpha$  cristallise en paillettes efflorescentes, renfermant  $4H^2O$  de cristallisation, qu'elles perdent à  $130^\circ$ . Si l'on chauffe l'ecgonine au delà de cette température, elle brunit, puis fond à  $305^\circ$ , en se décomposant. Elle est peu soluble dans l'eau froide, assez soluble dans l'eau chaude, très peu soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther.

Sa solution est neutre et amère; elle précipite par l'acide phosphomolybdique, mais non par l'acide picrique, le bichlorure de mercure, le tanin, l'iodure ioduré de potassium, ce qui la différencie nettement de ses isomères de position.

Chauffée légèrement avec l'acide sulfurique concentré, elle dégage de l'oxyde de carbone, tandis que, dans les mêmes conditions, les ecgonines *l*, *d*, *r* perdent une molécule d'eau en donnant l'anhydroecgonine.

Chauffée avec l'eau et le bioxyde de plomb, elle dégage

(1) WILLSTAETTER, *B.*, 29, 1576, 2216 (1896).

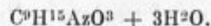
immédiatement de l'acide carbonique, réaction que ne donnent pas ses isomères de position (1).

Le *chloroplatinate*  $(C^9H^{15}AzO^3.HCl)^2PtCl^4+4H^2O$  fond à 223-224°, après dessiccation. Le *chloroaurate*  $C^9H^{15}AzO^3.HCl.AuCl^3+H^2O$  fond à 182-184°, en se décomposant. L'*iodométhylate*  $C^9H^{15}AzO^3.CH^3I$  fond à 125°; traité par le chlorure d'argent, il donne le chlorométhylate correspondant qui, chauffé avec la potasse, ne produit pas l'acide  $\beta$ -cycloheptatriène carbonique, comme le font les dérivés correspondants des ecgonines *d*, *l*, *r*.

L'*éther méthylque*  $C^8H^{13}Az(OH)(CO^2.CH^3)$  cristallise en prismes réunis en faisceaux fusibles à 114°. Traité par le chlorure de benzoïle, il donne la cocaïne  $\alpha$ . Son picrate fond à 189-191°; son chloroplatinate fond à 204° après dessiccation; son chloroaurate fond à 95-96°; son iodométhylate fond à 201-202°.

La *benzoïlecgonine*  $\alpha$   $C^8H^{13}Az(O.CO.C^6H^5)(CO^2H)+2H^2O$  cristallise avec deux molécules d'eau qu'elle perd à 130°; elle fond alors à 209°. Ethérifiée par l'alcool éthylique et l'acide chlorhydrique, elle donne l'éthylbenzoïlecgonine  $\alpha$   $C^8H^{13}Az(O.CO.C^6H^5)(CO^2.C^2H^5)$  dont le chloroplatinate fond à 215° et le chloroaurate à 188°. L'alcool méthylique, dans les mêmes conditions, la transforme en cocaïne  $\alpha$ , étudiée plus loin.

##### 5. — Acide $\psi$ -tropine-*o*-carbonique.

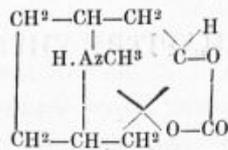


L'acide  $\psi$ -tropine-*o*-carbonique se forme, ainsi que nous venons de le voir, en même temps que l'ecgonine *r*. Comme son isomère, il possède une fonction amine et son chlorhydrate cristallise le premier dans la solution alcoolique renfermant les sels des deux isomères. On isole l'acide  $\psi$ -tropine-*o*-carbonique lui-même, comme il a été dit pour l'ecgonine *r*; on le fait ensuite cristalliser dans l'eau.

Si l'on sature de gaz chlorhydrique sec une solution alcoo-

(1) BAYER, *B.*, 29, 1909.

lique d'acide  $\psi$ -tropine-*o*-carbonique, on n'obtient pas, comme avec ses isomères les ecgonines, l'éther éthylique correspondant : l'acide  $\psi$ -tropine-*o*-carbonique se dédouble en tropinone et acide carbonique ; aussi Willstaetter le regarde-t-il comme une sorte de bétaine de formule :



L'acide  $\psi$ -tropine-*o*-carbonique cristallise en tablettes hexagonales irrégulières renfermant trois molécules d'eau de cristallisation, qu'il perd lorsqu'on l'expose dans le vide au-dessus de l'acide sulfurique. Anhydre, il est très hygroscopique et fond à 204-202° en se décomposant. Il est très peu soluble dans l'alcool absolu froid, un peu plus soluble à chaud, insoluble dans l'éther. Sa solution est neutre aux réactifs.

L'ébullition avec l'acide chlorhydrique concentré le dédouble comme l'ecgonine  $\alpha$  en  $\psi$ -tropine et acide carbonique.

Sous l'influence de la chaleur seule, il perd aussi une molécule d'acide carbonique ; mais simultanément il s'élimine une molécule d'eau et l'on obtient un acide huileux non saturé

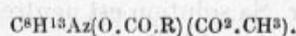
- Le *chlorhydrate*  $\text{C}^9\text{H}^{15}\text{AzO}^3 \cdot \text{HCl}$  cristallise en prismes durs peu solubles à froid dans l'alcool absolu, très solubles dans l'eau. Suivant les conditions de sa cristallisation, il renferme 1/2, 1 ou 2 molécules d'eau, qu'il perd seulement à 130° ; il fond alors à 239°.

Le *chlorhydrate basique*  $(\text{C}^9\text{H}^{15}\text{AzO}^3)^2\text{HCl}$  forme des tablettes rhombiques fusibles aussi à 239°. — Le *chloroaurate*  $\text{C}^9\text{H}^{15}\text{AzO}^3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{AuCl}^3$  fond à 174-175°.

## CHAPITRE VIII

### Cocaïnes.

Sous le nom générique de cocaïnes, on comprend les éthers que donnent les méthylecgonines lorsqu'on les traite par les anhydrides ou les chlorures d'acides. Elles ont pour formule générale



Toutes se dédoublent avec facilité, quand on les chauffe avec l'acide chlorhydrique, en acide correspondant, ecgonine correspondante et alcool méthylique.

On les distingue les unes des autres en faisant précéder le terme cocaïne du nom du radical acide entrant dans leur composition et en le faisant suivre de la lettre qui sert à désigner l'ecgonine entrant dans sa constitution. Ainsi on connaît la *cinnamylcocaïne l*, la *cinnamylcocaïne d*, etc.

Cependant les éthers benzoïques des méthylecgonines sont appelés simplement des cocaïnes; nous les étudierons tout d'abord.

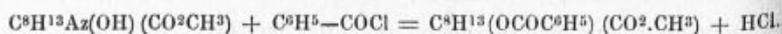
On connaît quatre de ces cocaïnes correspondant aux quatre ecgonines étudiées plus haut : la *cocaïne l* ou cocaïne proprement dite, la *cocaïne d*, la *cocaïne r* et la *cocaïne α*.

Les cocaïnes droite et gauche ne sont pas des inverses optiques et l'on ne sait pas si l'une d'elles est l'un des composants de la cocaïne inactive, qui n'a pu encore être dédoublée en ses isomères actifs.

Les trois premiers alcaloïdes dérivant des ecgonines *l*, *d*, *r*,



2° En chauffant, au bain-marie, le chlorure de benzoïle et le chlorhydrate de l'éther méthylique de l'ecgonine (1).



**Préparation.** — On prépare la cocaïne, soit en l'extrayant directement des feuilles de coca, soit en en faisant industriellement la synthèse partielle, au moyen de l'une des deux réactions précédentes :

1° *Extraction directe des feuilles de coca.* — Les feuilles de coca renferment, avec la cocaïne, un assez grand nombre d'alcaloïdes voisins, dont il est très difficile de la séparer complètement; aussi son extraction est-elle laborieuse.

Ce procédé de préparation a d'ailleurs perdu beaucoup de son intérêt depuis que Liebermann et Giesel, Einhorn et Klein ont montré que l'on peut extraire facilement la totalité de l'ecgonine qui se trouve dans les feuilles de coca, non seulement à l'état de cocaïne, mais aussi à l'état d'alcaloïdes divers. En transformant ensuite cette ecgonine en cocaïne, on obtient beaucoup plus de cet alcaloïde que n'en renfermait naturellement la coca.

L'extraction directe est cependant encore pratiquée dans les pays où croît cette plante et sert à préparer un chlorhydrate brut de cocaïne, qui est ensuite traité en Europe.

Les procédés primitifs de Niemann (2), Lossen (3), Truphème (4), ont été remplacés par celui de Bignon (5) dans lequel le dissolvant employé est l'essence de pétrole distillant de 200 à 250°. Les feuilles de coca, finement pulvérisées, sont agitées longtemps avec cette essence et une solution de carbonate de sodium, modérément chauffée. On passe au filtre-pressé et l'on sépare l'essence de pétrole, qui a dissous les alcaloïdes de la coca. On la neutralise par l'acide chlorhydrique étendu et l'on voit se séparer, à l'état cristallin, le chlorhydrate de cocaïne brut : on l'essore et on le sèche. La

(1) EINHORN et KLEIN, *B.*, 21, 3335.

(2) *A. L.*, 114, 213.

(3) *A. L.*, 133, 351.

(4) *J. P.*, (5), 3, 329.

(5) *Moniteur scientifique de Quesneville* (3), 15, 834.

solution aqueuse, séparée de l'essence de pétrole et évaporée à froid, en fournit encore une nouvelle quantité.

Le chlorhydrate de cocaïne brut ainsi obtenu renferme une proportion de sel pur qui varie entre 78 et 94 % (Guareschi). Il renferme, en outre, de la cocaïne *d*, de la benzoïlegonine, de l'isotrotylcocaïne, de la cinnamylcocaïne, de la truxiline, de l'hygrine et d'autres dérivés mal connus de l'ecgonine.

2° *Méthode de Liebermann et Giesel.* — On transforme l'ecgonine en benzoïlegonine comme il a été dit au Chapitre V; puis on sature de gaz chlorhydrique la solution de ce composé dans l'alcool méthylique. Après un contact de quelques heures à la température ordinaire, on chauffe quelques instants, au bain-marie, et l'on obtient la transformation intégrale du chlorhydrate de benzoïlegonine en chlorhydrate de cocaïne.

3° *Méthode de Einhorn et Klein.* — Le chlorhydrate de l'éther méthylique de l'ecgonine, préparé comme il a été dit au Chapitre V, est desséché, puis chauffé quelques heures, au bain-marie, avec son poids de chlorure de benzoïle, jusqu'à ce que la masse soit devenue homogène et que le gaz chlorhydrique, qui prend naissance, ait fini de se dégager. Le mélange chaud est alors jeté dans l'eau, qui dissout le chlorhydrate de cocaïne, tandis que l'acide benzoïque se précipite. On obtient ensuite l'alcaloïde en le déplaçant, par l'ammoniaque ou le carbonate de sodium et on le fait cristalliser dans l'alcool.

**Propriétés.** — La cocaïne cristallise en prismes à 4 ou 6 pans, appartenant au système clinorhombique, incolores et sans odeur, fusibles à 98°. Elle est très peu soluble dans l'eau (1<sup>er</sup> dans 1.300<sup>er</sup> d'eau froide) (1), plus soluble dans l'alcool et le chloroforme, très soluble dans l'éther. Elle possède une saveur légèrement amère et une réaction alcaline.

Elle est lévogyre  $\alpha_D = -15,827 + 0,005848 p$  ( $p$  étant le poids de cocaïne dissous dans 100<sup>er</sup> de chloroforme) (2).

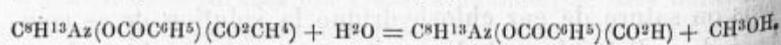
Elle exerce sur l'organisme une action spéciale analogue

(1) PAUL, *Pharmaceut. Journal*, 3, 325.

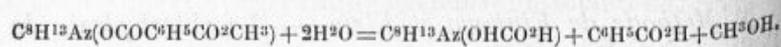
(2) ATRICK, *B.*, 20, 3211.

à celle de l'atropine; elle est toxique et un peu mydriatique; elle est douée, de plus, de propriétés analgésiques locales tout à fait particulières, qu'elle exerce aussi bien lorsqu'on applique simplement sa solution sur les muqueuses, que lorsqu'on l'injecte dans les tissus. Cette anesthésie est de courte durée. Déposée, sur la langue, elle procure une sensation spéciale et caractéristique.

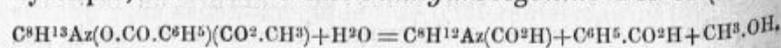
**Réactions.** — L'ébullition avec l'eau dédouble la cocaïne en *benzoïlecgonine* et *alcool méthylique* (1).



Les acides chlorhydrique ou sulfurique étendus, l'eau de baryte bouillante poussent plus loin le dédoublement et produisent de l'*ecgonine*, de l'*acide benzoïque* et de l'*alcool méthylique*.



Chauffée à 140° avec l'acide acétique, saturé de gaz chlorhydrique, la cocaïne donne l'*anhydroecgonine*  $C^8H^{12}Az(CO^2H)$



**Sels.** — Le *chlorhydrate de cocaïne*  $C^{17}H^{21}AzO^4.HCl$  s'obtient dans l'industrie en saturant exactement la base par l'acide chlorhydrique étendu, évaporant la solution dans le vide et faisant cristalliser le résidu dans un mélange d'alcool et d'éther ou dans un mélange de benzine et d'éther de pétrole.

Il cristallise en prismes à 4 pans tronqués par une face terminale ou bien en feuillets brillants fusibles à 181°,5. Il est soluble dans 75 parties d'eau et cristallise de sa solution aqueuse avec 2H<sup>2</sup>O. Son pouvoir rotatoire en solution dans l'eau est  $\alpha_D = -52°,18$ .

Ce sel est à peu près le seul employé en thérapeutique. Lorsqu'il est pur, il se dissout dans l'acide nitrique et dans l'acide sulfurique concentré sans les colorer. Suivant M. Aurtick le meilleur moyen pour vérifier sa pureté est d'observer son pouvoir rotatoire.

Le *bromhydrate de cocaïne*  $C^{17}H^{21}AzO^4.HBr$  ressemble

(1) EINHORN, B., 21, 47

beaucoup au chlorhydrate, mais sa solubilité est beaucoup moindre.

Le chlorure double de cocaïne et de mercure  $C^{17}H^{21}AzO^4$ .  $HCl.HgCl^2$  fond à  $123^{\circ}$ ;  $100^{gr}$  d'eau froide en dissolvent  $0^{gr},513$ .

Le ferrocyanure acide de cocaïne  $(C^{17}H^{21}AzO^4)_2FeCy^6H^4$  est une poudre blanche amorphe, très soluble dans un excès de ferrocyanure, peu soluble dans l'eau (1).

L'iodométhylate de cocaïne  $C^{17}H^{21}AzO^4.CH^3I$  forme des lamelles incolores fusibles à  $164^{\circ}$ , peu solubles dans l'alcool absolu. Traité par le chlorure d'argent fraîchement précipité, il donne le chlorométhylate de cocaïne  $C^{17}H^{21}AzO^4.CH^3Cl$  fusible à  $152^{\circ},5$ , très soluble dans l'eau.

On connaît un certain nombre de dérivés de substitution de la cocaïne dans le noyau benzoïle : l'orthochlorococaïne, la métanitrococaïne, la métaamidococaïne (2), qui ne présentent pas d'intérêt particulier.

**Réactions analytiques.** — 1° Si l'on chauffe le chlorhydrate de cocaïne avec une solution alcoolique de potasse, il se dégage une odeur caractéristique; la réaction est beaucoup plus sensible en opérant de la manière suivante : on traite le sel de cocaïne, séché à  $100^{\circ}$ , par quelques gouttes d'acide azotique fumant, on évapore à sec au bain-marie et l'on reprend la masse séchée par un peu d'une solution alcoolique de potasse : il se développe aussitôt l'odeur caractéristique de l'éther éthylbenzoïque (3);

2° La cocaïne ou ses sels, chauffés avec l'acide sulfurique de densité 1,84, dégagent des vapeurs, qui provoquent la toux; après refroidissement, les parois du vase où l'on a fait la réaction sont tapissés de cristaux d'acide benzoïque;

3° Triturée avec un peu d'eau et de calomel, la cocaïne réduit ce composé et le colore en gris;

4° L'acide picrique, le chlorure d'or donnent lieu à la formation de précipités jaunes cristallins dont l'aspect au microscope est caractéristique (4);

(1) BECKURTS, *Archiv d. Pharm*, 228, 347.

(2) EINHORN et HIS, *B.*, 27, 1874.

(3) FERREIRA DA SILVA, *C. R.*, 444, 148; BÉHAL, *Bull.* (3), 4, 690.

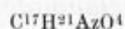
(4) SONNIÉ-MORET, *Thèse de la Faculté de médecine de Paris*, 1892.

5° Les solutions de chromate neutre ou de bichromate de potassium, ajoutées à la solution chlorhydrique d'un sel de cocaïne, forment un précipité cristallin de chromate  $C^{17}H^{21}AzO^4$ .  $CrO^4H^2$ , qui est encore visible à la dilution de 1  $\frac{0}{00}$  ;

6° Si l'on ajoute 1<sup>cm</sup><sup>3</sup> de permanganate de potassium à 0,3 % dans une solution faite avec 0<sup>gr</sup>,01 de chlorhydrate de cocaïne et deux gouttes d'eau, il se produit un précipité violet (1).

7° L'iodure de potassium ioduré produit dans les solutions de chlorhydrate de cocaïne un précipité d'un beau rouge, encore sensible avec 0<sup>gr</sup>,0001 de cocaïne.

## 2. Cocaïne *d*.



La cocaïne droite a été trouvée dans les résidus de la préparation de la cocaïne gauche (Liebermann et Giesel). On ne sait si elle existe normalement dans les feuilles de coca ou si elle se forme aux dépens de son isomère sous l'influence des alcalis employés dans sa préparation. Elle n'est pas l'inverse optique de la cocaïne gauche, mais un stéréoisomère de cet alcaloïde.

**Préparation.** — La cocaïne droite se prépare synthétiquement au moyen de l'ecgonine *d* et par les procédés qui servent à préparer la cocaïne *l*. On la purifie en faisant cristalliser son nitrate (2).

**Propriétés.** — Le cocaïne *d* forme une masse cristalline, blanche, fusible à 46-47°, très soluble dans l'éther, la benzine, la ligroïne; elle est dextrogyre.

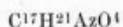
Son *chlorhydrate*  $C^{17}H^{21}AzO^4.HCl$  cristallise dans l'alcool absolu en feuillets clinorhombiques, fusibles à 203°, dextrogyres  $\alpha_D = +4^{\circ},5$ ; son *bromhydrate* cristallise avec une molécule d'eau; son *nitrate*  $C^{17}H^{21}AzO^4.AzO^3H$  forme des feuillets brillants solubles à 20° dans 66,7 parties d'eau; son *chloroplatinate*  $(C^{17}H^{21}AzO^4.HCl)_2PtCl^4$  forme de petites aiguilles

(1) GIESEL, *Chem. Zeit.* (1886), 71.

(2) EINHORN et MARQUARDT, *B.*, 23, 473, 984.

jaunes et brillantes fusibles à 218° en se décomposant; son *chloroaurate*  $C^{17}H^{21}AzO^4.HCl.AuCl^3$  fond à 147-148°.

### 3. Cocaïne inactive.



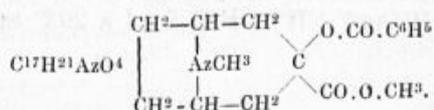
La cocaïne inactive n'a pu jusqu'ici être scindée en ses deux composants actifs.

**Préparation.** — On l'obtient en chauffant à reflux pendant deux heures l'éther méthylique de l'ecgonine *r* dissous dans la benzine avec la quantité théorique d'anhydride benzoïque. Après avoir éliminé le dissolvant par distillation, on ajoute de l'éther sec, puis de l'éther tenant en dissolution du gaz chlorhydrique, qui précipite immédiatement le chlorhydrate de cocaïne *r*. On isole l'alcaloïde de la manière habituelle et on le purifie par cristallisation dans la ligroïne bouillante (1).

**Propriétés.** — La cocaïne inactive cristallise en feuillets hexagonaux, incolores, clinorhombiques, fusibles à 80°. Elle est anesthésique comme la cocaïne ordinaire et produit sur la langue la même sensation d'engourdissement.

Le *chlorhydrate*  $C^{17}H^{21}AzO^4.HCl$  est très soluble dans l'eau; il se dépose de sa solution dans l'alcool bouillant en tablettes orthorhombiques, fusibles à 205-205,5 en se décomposant; le *nitrate*  $C^{17}H^{21}AzO^4.AzO^3H$  cristallise par refroidissement de sa solution dans l'eau chaude en feuillets oblongs fusibles à 172°, extrêmement peu solubles dans l'acide nitrique; le *chloroaurate*  $C^{17}H^{21}AzO^4.HCl.AuCl^3+2H^2O$  cristallise dans l'alcool aqueux avec  $2H^2O$  et fond à 65-70°, ou à 164-165° après dessiccation.

### 4. Cocaïne $\alpha$ .



La cocaïne  $\alpha$  est un isomère de position des cocaïnes *l*, *d*, *r*,

(1) WILLSTARTER, *A. L.*, 326, 70.

étudiées déjà. Elle est à ces alcaloïdes ce que l'ecgonine  $\alpha$  est aux ecgonines correspondantes.

**Préparation.** — On chauffe à reflux pendant quatre heures la solution benzénique de l'éther méthylique de l'ecgonine  $\alpha$  avec le chlorure de benzoïle : le chlorhydrate de cocaïne  $\alpha$  se précipite à l'état huileux. On ajoute de l'eau, on sépare la benzine et l'on purifie la solution aqueuse de chlorhydrate de cocaïne  $\alpha$  en l'agitant avec de l'éther. On sépare l'alcaloïde en le précipitant par le carbonate de sodium et agitant de nouveau avec de l'éther; on enlève ensuite le peu d'ecgonine méthylique, qui s'y trouve mélangée en lavant à l'eau la solution étherée. Enfin, on distille l'éther et on purifie la cocaïne  $\alpha$  par cristallisation dans la ligroïne (1).

**Propriétés.** — La cocaïne  $\alpha$  cristallise dans ce dissolvant en longs prismes clinorhombiques à 4 ou 6 pans, fusibles à 87-88°. Presque insoluble dans l'eau froide et peu soluble dans l'eau chaude, elle se dissout bien dans l'alcool, l'éther, la benzine, le chloroforme.

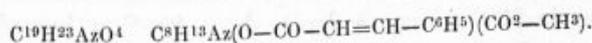
Elle possède un goût amer comme la cocaïne ordinaire; mais elle n'est pas anesthésique et ne produit pas sur la langue la sensation particulière à ce dernier alcaloïde.

La solution très étendue de son chlorhydrate précipite encore par le bichlorure de mercure, l'acide phosphotungstique, l'iodure ioduré de potassium.

Le chlorhydrate  $C^{17}H^{21}AzO^4.HCl$  forme de longs prismes fusibles à 180°. Sa solution concentrée et chaude, additionnée d'iodure de potassium, fournit par refroidissement de longues aiguilles brillantes d'iodhydrate de cocaïne  $\alpha$   $C^{17}H^{21}AzO^4.HI + 4 \frac{1}{2}H^2O$ . Dans les mêmes conditions, le chlorhydrate de cocaïne  $l$  ne donne aucun précipité. Le chloroaurate  $(C^{17}H^{21}AzO^4.HCl)_2PtCl^4$  fond à 222°. Le chloroplatinate  $C^{17}H^{21}AzO^4.HCl.AuCl^3$  fond à 220° en se décomposant. L'iodométhylate  $C^{17}H^{21}AzO^4.CH^3I + H^2O$  fond à 202° après dessiccation.

(1) WILLSTÄETTER, B., 29, 2216.

### 5. Cinnamylcocaïne *l*.



La cinnamylcocaïne *l* a été retirée par Giesel (1), puis par Hesse (2) des résidus de la préparation de la cocaïne, après qu'elle eut été préparée synthétiquement par Liebermann (3).

Elle existe en très petite proportion dans les feuilles de coca.

On la prépare de la manière habituelle en faisant réagir l'anhydride cinnamique sur l'éther méthylique de l'ecgonine *l*.

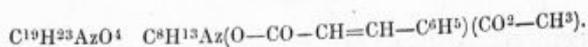
De même que la cocaïne, la cinnamylcocaïne est très peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, l'acétone, le chloroforme, la benzine. On la fait généralement cristalliser dans l'éther de pétrole bouillant, d'où elle se dépose en aiguilles clinorhombiques réunies en rosettes, fusibles à 121° (4).

Elle est lévogyre  $\alpha_D = -4^{\circ},7$  à 15° en solution chloroformique (Hesse).

Le chlorhydrate  $C^{19}H^{23}AzO^4.HCl + 2H^2O$  cristallise dans l'eau en longs feuillettes fusibles à 176° après dessiccation. Le chloroplatinate  $(C^{19}H^{23}AzO^4.HCl)_2PtCl^2$  fond à 217°. Le chloraurate fond à 156°.

La solution aqueuse du chlorhydrate précipite par l'acide picrique, l'acide chromique, le bichlorure de mercure.

### 6. Cinnamylcocaïne *d*.



La cinnamylcocaïne *d* a été préparée par Einhorn et Deckers (5) en chauffant à 150-160° la méthylecgonine *d* avec le chlorure de cinnamyle.

(1) *B.*, 22, 2661 (1889).

(2) *A. L.*, 271, 184 (1893).

(3) *B.*, 21, 3372 (1888).

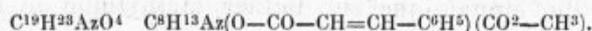
(4) *B.*, 22, 132.

(5) *B.*, 24, 7 (1891).

Elle cristallise en longs prismes fusibles à 86°.

Son *chlorhydrate*  $C^{19}H^{23}AzO^4.HCl$  forme de belles aiguilles fusibles à 186-188°; la solution aqueuse de ce sel à 2,41 %, dans un tube de 20<sup>cm</sup> tourne à droite de + 2°. Son *bromhydrate*  $C^{19}H^{23}AzO^4.HBr$  fond à 209°. Son *azotate*  $C^{19}H^{23}AzO^4.AzO^3H$  fond à 197°; il est très peu soluble dans l'eau. Son *chloroplatinate*  $(C^{19}H^{23}AzO^4.HCl)^2PtCl^4$  fond à 208-210°. Son *chloroaurate*  $C^{19}H^{23}AzO^4.HCl.AuCl^3$  fond à 164°.

### 7. — Allocinnamylcocaïne l.



En hydrolysant, par l'acide chlorhydrique, les bases formant le résidu de la préparation de la cocaïne, Liebermann (1) a pu retirer des produits de dédoublement, non seulement les acides benzoïque et cinnamique, mais encore de l'acide allocinnamique et de l'acide isocinnamique. Il est donc probable que les cocaïnes correspondantes existent aussi dans les feuilles de coca; en fait, elles n'ont pu, jusqu'ici, en être retirées et l'allocinnamylcocaïne a été préparée synthétiquement au moyen de l'éther méthylique de l'ecgonine l et de l'anhydride allocinnamique (2).

L'allocinnamylcocaïne est huileuse; son chloroplatinate a pour formule  $(C^{19}H^{23}AzO^4.HCl)^2Pt.Cl^4$ .

### 8. — Truxillines



En 1887, Hesse isola des résidus de préparation de la cocaïne deux bases amorphes qu'il nomma *cocamine* et *cocaïne* (3). Liebermann les étudia (4) et constata que leur hydrolyse donne deux acides présentant la composition de

(1) *B.*, 247 (1891).

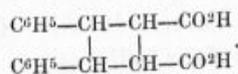
(2) LIEBERMANN, *B.*, 27, 2046.

(3) *Pharm. Zeit.* (1887), 407, 668; *B.*, 22, 665.

(4) *B.*, 21, 2342 (1888).

l'acide cinnamique, sans être cependant identiques à cet acide ni à son isomère, l'acide atropique. Il montra plus tard (1) qu'on devait leur attribuer la formule  $C^{14}H^{16}O^2$  et les nomma *acides truxilliques*  $\alpha$  et  $\beta$ .

Ces acides sont aujourd'hui considérés comme des stéréoisomères et l'on admet qu'ils peuvent être représentés par la formule :



Ces deux acides, chauffés avec l'anhydride acétique donnent les anhydrides correspondants qui, sous l'action des alcalis, produisent non pas les acides générateurs, mais des acides isomères que Liebermann a nommés respectivement *acides truxilliques*  $\gamma$  et  $\delta$ .

On connaît sous le nom de *truxillines*, les cocaïnes des acides truxilliques  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ .

1. **Truxilline**  $\alpha$ . — La truxilline  $\alpha$  ou truxillylcocaïne  $\alpha$  se prépare de la manière habituelle avec l'anhydride ou le chlorure truxillique  $\alpha$ . Elle est identique à l'alcaloïde extrait des résidus de préparation de la cocaïne. Il est probable que la cocamine de Hesse était de la truxilline  $\alpha$  impure. Elle est amorphe et possède une saveur amère.

2. **Truxilline**  $\beta$ . — On la nomme aussi truxillylcocaïne  $\beta$ ; préparée comme son isomère  $\alpha$ , elle est identique à l'alcaloïde du même nom, extrait des feuilles de coca.

Elle est amorphe; lorsqu'on la chauffe, elle commence à devenir liquide à  $45^\circ$ , sans présenter un point de fusion net; elle se décompose au-dessus de  $120^\circ$ . Elle est lévogyre  $\alpha_D = -20^\circ,3$ .

Bien qu'elle soit insoluble dans l'eau, elle produit sur la langue la même sensation que la cocaïne et possède une amertume assez prononcée. Elle est toxique.

Très soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, la benzine; elle est peu soluble dans la ligroïne, ce qui la distingue de la cocaïne.

Chauffée avec l'acide iodhydrique, elle donne de l'iodeure

(1) B., 22, 124, 130, 680, 782, 2240; B., 23, 2516.

de méthyle. Ses sels sont amorphes et sont solubles dans l'eau, pour la plupart.

**Truxilline  $\gamma$ .** — La truxilline  $\gamma$  s'obtient au moyen de l'acide truxillique  $\gamma$ . Elle forme une poudre ayant l'aspect de la craie, dont les propriétés rappellent beaucoup celles des truxillines de la coca. Elle commence à se liquéfier à 63° sans présenter de point de fusion bien net. Elle est extrêmement soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'acétone, la benzine, moins soluble dans la ligroïne.

## CHAPITRE IX

### Hygrine.

Lossen (1) découvrit en 1862, dans l'extrait de coca, une base volatile, huileuse qu'il nomma *hygrine*, étudiée plus tard par Hesse (2), puis par Liebermann (3) et ses élèves. Ce dernier savant la rencontra en plus grande proportion dans les feuilles de coca de Truxillo et de Cusco et parvint à la séparer en deux alcaloïdes : les *hygrine- $\alpha$*   $C^8H^{15}AzO$  et *hygrine- $\beta$*   $C^{11}H^{21}Az^2O$ , en même temps qu'il parvint à extraire, de l'extrait de coca de Cusco, un troisième alcaloïde volatil qu'il nomma *cuskhygrine*  $C^{13}H^{25}Az^2O$ .

La constitution du plus simple d'entre eux l'*hygrine- $\alpha$*  a été établie à la suite des recherches de Liebermann puis de Willstaetter (4).

1. **Hygrine  $\alpha$  ou hygrine proprement dite.**  $C^8H^{15}AzO$ . — Cette base a été extraite de la coca de Cusco qui en renferme 0,2 % de son poids (5) et de la coca de Truxillo qui n'en contient que 0,05 %.

*Constitution.* — L'*hygrine  $\alpha$*  est une base tertiaire, et une acétone, car elle donne une oxime, ainsi que nous le verrons. Oxydée par l'acide chromique, elle est transformée en acide hygrique  $C^6H^{11}AzO^2$ , que la distillation sèche dédouble en acide carbonique et *n*-méthylpyrrolidine; aussi Liebermann

(1) *A. L.*, 121, 374 (1862); 133, 352 (1865).

(2) *Pharmaceut. Zeitung* (1887), 669.

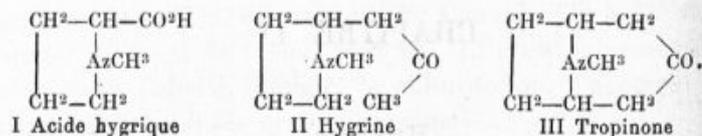
(3) *B.*, 22, 675 (1889); LIEBERMANN et KUHLING, *B.*, 24, 407; et CYBULKI, *B.*, 28, 578; et GIESEL, *B.*, 30, 1113.

(4) *A. L.*, 326, 91.

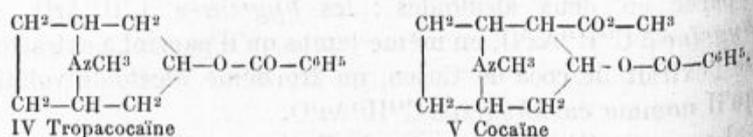
(5) GIESEL, *B.*, 24, 408.

regardait-il cet acide comme un acide *n*-méthylpyrrolidine-carbonique, hypothèse confirmée récemment par la synthèse.

On peut conclure de la constitution de l'acide hygrique (I) à celle de l'hygrine elle-même (II), tout à fait voisine de celle de la tropinone.



Cette constitution de l'hygrine est intéressante au point de vue de la genèse de la cocaïne dans la plante. Si l'on considère, en effet, que certaines espèces de coca renferment, à côté de l'hygrine, la tropacocaïne et la cocaïne; on est porté à penser que l'hygrine (II), la tropinone (III) et la tropacocaïne (IV) sont peut-être, dans la plante, les termes de passage conduisant à la synthèse de la cocaïne (V).



*Préparation.* — Pour obtenir l'hygrine  $\alpha$ , on additionne de carbonate de sodium l'extrait de coca jusqu'à réaction alcaline faible et on l'agite plusieurs fois avec de l'éther qui enlève la cocaïne et les autres alcaloïdes fixes; on ajoute alors un grand excès de carbonate alcalin et l'on extrait avec de l'éther les alcaloïdes volatils mis en liberté.

En agitant avec de l'ammoniaque la solution étherée, on en sépare la cuskhygrine, puis on évapore l'éther et l'on fait bouillir durant une heure l'hygrine brute obtenue avec de l'acide chlorhydrique à 33 %. On purifie la solution en l'agitant avec de l'éther, puis on la rend alcaline par l'addition de potasse et l'on extrait à l'éther la base mise en liberté. Enfin on distille le dissolvant et l'on purifie l'hygrine obtenue par distillation fractionnée dans le vide.

*Propriétés.* — L'hygrine  $\alpha$  est une huile incolore brunissant à l'air, bouillant de 92-94° sous 20<sup>mm</sup> de pression. Dans

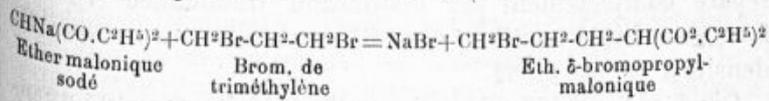
une atmosphère d'azote, elle bout presque sans s'altérer à 193-195° (corr.), sous la pression ordinaire. Sa densité à 14° est 0,933; elle est lévogyre  $\alpha_D = -1^{\circ},3$ .

C'est une base forte, qui attire vivement l'acide carbonique de l'air.

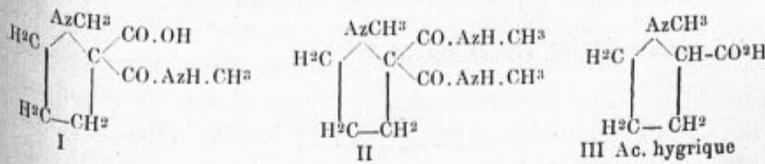
Son *chlorhydrate*  $C^8H^{15}AzO.HCl$  et son *iodhydrate*  $C^8H^{15}AzO.HI$  s'obtiennent en aiguilles incolores, lorsqu'on sature d'hydracide gazeux sa solution dans l'éther sec. Son *picrate*  $C^8H^{15}AzO.C^6H^2(AzO^2)^3(OH)$  fond à 148°.

Elle possède une fonction acétone, car elle donne avec l'hydroxylamine une *oxime*  $C^8H^{15}(=AzOH)Az$  fusible à 116-118°, à réaction alcaline, réduisant le nitrate d'argent, mais sans action sur la liqueur de Fehling.

Oxydée par l'acide chromique, elle donne un acide monobasique, l'acide *hygrique*  $C^8H^{10}Az-CO^2H$ , que la distillation sèche dédouble en acide carbonique et *n*-méthylpyrrolidine (Liebermann). La synthèse de cet acide a été faite par Willstaetter de la manière suivante : le bromure de triméthylène, réagissant sur l'éther malonique sodé, donne naissance à l'éther  $\beta$ -bromopropylmalonique, que l'on transforme facilement par action directe du brome en éther  $\alpha\beta$ -dibromopropylmalonique  $CH^2Br-CH^2-CH^2-CBr(CO^2.C^2H^5)^2$ .



En chauffant ensuite ce composé avec un grand excès de méthylamine, il se forme un mélange de monométhylamide (I) et de diméthylamide (II) de l'acide *n*-méthylpyrrolidine dicarbonique  $\alpha_1 \alpha_1$ . Or, ces composés, chauffés avec les alcalis donnent tous deux l'acide hygrique (III).



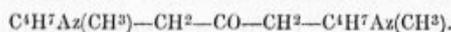
2. **Cuskhygrine**  $C^{13}H^{24}Az^2O$ . — On sépare la cuskhygrine des deux hygrines, comme il est dit plus haut, au moyen d'une

solution aqueuse d'ammoniaque, puis on additionne celle-ci de potasse et l'on agite avec de l'éther qui dissout la cuskhygrine, enfin on la rectifie, ce qui permet d'en séparer un peu d'hygrine qui distille la première.

La cuskhygrine forme une huile incolore peu odorante qui bout à 185° sous 32<sup>mm</sup> de pression. Sa densité à 17° est 0,9767. Elle est inactive sur la lumière polarisée. Elle est miscible à l'eau. Additionnée de 21<sup>gr</sup>,4 pour 100 de son poids d'eau, elle se solidifie en donnant l'hydrate  $C^{13}H^{24}Az^2O + 31/2H^2O$  fusible à 41°.

Son *chlorhydrate*  $C^{13}H^{24}Az^2O \cdot 2HCl$  donne avec le chlorure d'or un chloroaurate  $C^{13}H^{24}Az^2O \cdot 2HCl \cdot 2AuCl^3$  peu soluble dans l'eau.

La cuskhygrine renferme, d'après les expériences de Liebermann et Cybulski deux groupes ( $=AzCH^3$ ); aussi ces savants lui attribuent-ils la formule suivante comportant deux fois le noyau de l'hygrine.



3. **Hygrine  $\beta$**   $C^{14}H^{24}Az^2O$ . — L'hygrine  $\beta$  passe la dernière à la distillation dans la rectification de l'hygrine  $\alpha$ . On l'en sépare complètement par distillation fractionnée (1). Elle forme une huile bouillant vers 215° sous 50<sup>mm</sup> de pression. Sa densité à 18° est 0,982.

Oxydée par l'acide chromique elle fournit une petite quantité d'acide hygrique; elle doit donc aussi renfermer le noyau de l'hygrine  $\alpha$ .

Son *chlorhydrate*  $C^{14}H^{24}Az^2O \cdot 2HCl$  donne le *chloroaurate*  $C^{14}H^{24}Az^2O \cdot 2HCl \cdot 2AuCl^3$ . Traitée par l'iodure de méthyle, elle donne l'*iodométhylate*  $C^{14}H^{24}Az^2O \cdot 2CH^3I$ .

(1) LIEBERMANN, B., 22, 675; 24, 409; 28, 580.

## CHAPITRE X

### Relations entre la constitution et les propriétés physiologiques des dérivés de la tropine.

On sait depuis longtemps que la couleur des composés organiques est en relation directe avec leur constitution (1); on distingue même dans la molécule des matières colorantes certains groupements que l'on appelle chromophores, susceptibles de conférer le pouvoir colorant par l'adjonction d'autres groupements que l'on appelle des chromogènes. Les chimistes ont donc été conduits à rechercher de même quels sont les groupements qui confèrent à l'atropine et aux alcaloïdes analogues la propriété de dilater la pupille et quels sont ceux qui donnent à la cocaïne ses propriétés anesthésiques.

1° Groupe de l'atropine. — L'atropine  $C^8H^{14}AzO-CO-CH(C^6H^5)(CH^2OH)$ , possède une action mydriatique très intense, déjà sensible lorsqu'on verse dans l'œil une goutte d'une solution à 1/130.000. Si l'on emploie une solution à 1/1000, on obtient une dilatation de la pupille énergique et prolongée. Au contraire, les produits de son dédoublement, la tropine et l'acide tropique, n'ont aucune action sur la pupille.

Ladenburg (2) prépara avec les oxyacides aromatiques un certain nombre de tropéines et les fit expérimenter. On put alors constater que la salicyltropéine  $C^8H^{14}AzO-CO_1-C^6H^4-OH_2$  ne dilate pas la pupille, tandis que la métaoxybenzoïltropéine  $C^8H^{14}AzO-CO_1-C^6H^4-OH_3$  et la phénylglycolyltropéine  $C^8H^{14}AzO-CO-CH(OH)-C^6H^5$  possèdent une action mydriatique, très faible

(1) GRAEBE et LIEBERMANN, *B.*, 4, 106 (1868); O. WITT, *B.*, 9, 522 (1876).

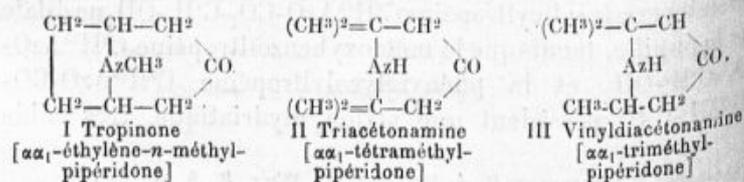
(2) *C. R.*, 90, 921 (1880).

chez la première, très énergique au contraire chez la seconde et comparable à celle de l'atropine. Aussi Ladenburg appela-t-il *homatropine* la phénylglycolyltropéine. Suivant Ladenburg, cet alcaloïde artificiel est beaucoup moins toxique que l'atropine et son action mydriatique est beaucoup moins durable, ce qui peut le faire préférer dans bien des cas : la dilatation de la pupille, provoquée par l'atropine dure en effet un, deux et même trois jours consécutifs.

La cinnamyltropéine  $C^8H^{13}AzO-CO-CH=CH-C^6H^5$ , la phénylacétyltropéine  $C^8H^{14}AzO-CO-CH^2-C^6H^5$  ne sont pas mydriatiques, non plus que l'acétyltropéine  $C^8H^{14}AzO-CO-CH^2$  ou la lactyltropéine  $C^8H^{14}AzO-CO-CH(OH)-CH^2$ , préparées plus tard par Merck (1).

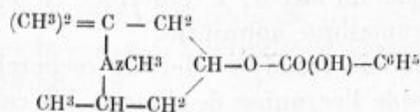
On peut tirer de ces faits les conclusions suivantes : l'action mydriatique de l'atropine ne dépend pas seulement de la présence du groupe tropine, mais aussi de la nature du radical acide qui lui est uni. Seules certaines tropéines dérivées des acides alcools aromatiques possèdent une action mydriatique énergique.

La présence du groupe tropine et particulièrement du noyau pipéridique, qu'il renferme, a cependant une importance capitale au point de vue de cette action. En dehors des tropéines, on connaît en effet d'autres composés mydriatiques renfermant tous le noyau de la pipéridine et présentant des rapports étroits avec l'atropine : telle est la cocaïne, tels sont aussi les dérivés de la triacétonamine et de la vinyldiacétonamine, préparées par Harries (1), après que E. Fischer eût fait ressortir l'analogie de constitution de ces amines avec la tropine. La tropinone (I), la triacétonamine (II), la vinyldiacétonamine (III) sont en effet tous trois des  $\gamma$ -pipéridones substituées en  $\alpha\alpha_1$ , et possèdent des structures très analogues; il en est de même des alcools qui en dérivent par réduction.



(1) Merck's Jahresberichte (1894), 7.

Parmi les dérivés des alcools correspondants citons, la phényl-glycolyl-*n*-méthyl- $\beta$ -vinyl-diacétonealcamine



nommée par l'auteur *euphtalmine* (1); elle possède une action mydriatique intense.

2° **Groupe de la cocaïne.** — Einhorn (2) s'est proposé de déterminer quel est dans la cocaïne le complexe porteur de l'action anesthésique. Voici les principaux résultats de ses expériences :

1° Aucun des produits du dédoublement de la cocaïne : ni la benzoïlecgonine, ni l'ecgonine méthylée, ni l'ecgonine elle-même, ne possèdent l'action anesthésique qui est dévolue avec une telle intensité à la cocaïne ou méthylbenzoïlecgonine;

2° Remplace-t-on, dans la cocaïne, le groupe méthyle uni au carboxyle par d'autres radicaux alcooliques, la propriété anesthésique subsiste, elle serait même plus rapide suivant les observations de Falk;

3° Si l'on substitue le groupe méthyle, lié à l'azote dans la cocaïne, par d'autres radicaux alcooliques ou par de l'hydrogène, on obtient encore des composés anesthésiques. Les norcocaïnes possèdent même une activité plus intense que les cocaïnes correspondantes; malheureusement, elles sont aussi plus toxiques;

4° Mais si l'on remplace le groupe benzoïle de la cocaïne par un autre radical acide : tantôt, suivant la nature du radical, l'action anesthésique subsiste; tantôt, au contraire, elle disparaît totalement et Erlich a nommé *anestésiphores* les radicaux acides donnant des cocaïnes actives. Tel est avec le benzoïle, le phénylacétyle; tandis que, au contraire, les groupes acétyle, valéryle, etc..., et aussi la plupart des radicaux aromatiques donnent des cocaïnes inactives.

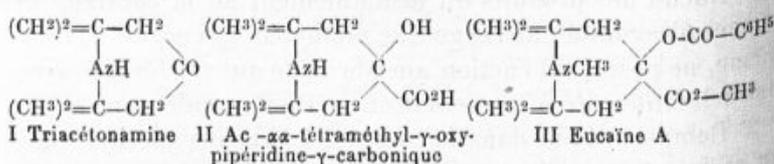
On peut conclure de ces faits que, pour obtenir avec

(1) *B.*, 31, 665.

(2) *A. L.*, 311, 26.

l'ecgonine, inactive par elle-même, un composé anesthésique comme la cocaïne, il faut nécessairement : 1° étherifier sa fonction acide par un alcool ; 2° étherifier sa fonction alcool par un acide aromatique approprié.

Poussant plus loin l'analyse, Merling rechercha si la propriété que possède l'ecgonine de donner des composés anesthésiques, n'était pas due à la présence, dans sa molécule, d'un noyau pipéridique (1). Il eut recours, dans ce but, à la triacétonamine (I) dont la constitution est analogue, ainsi que nous l'avons vu, à celle de la tropinone. Faisant réagir sur elle l'acide cyanhydrique, il obtint la cyanhydrine correspondante que l'ébullition avec l'acide chlorhydrique transforme en acide  $\alpha\alpha_1$ -tétraméthyl- $\gamma$ -oxypipéridine- $\gamma$ -carbonique (II).



Il en prépara l'éther méthylique puis l'éther méthylique et benzoïque ; enfin, en le méthyliant à l'azote, il obtint la  $\alpha\alpha_1$ -tétraméthyl- $n$ -méthyl- $\gamma$ -benzoxy- $\gamma$ -carboxyméthylpipéridine (III). Ce composé dont la constitution rappelle beaucoup celle de la cocaïne, possède une action anesthésique très intense. Son chlorhydrate est actuellement dans le commerce sous le nom d'eucaine A (2).

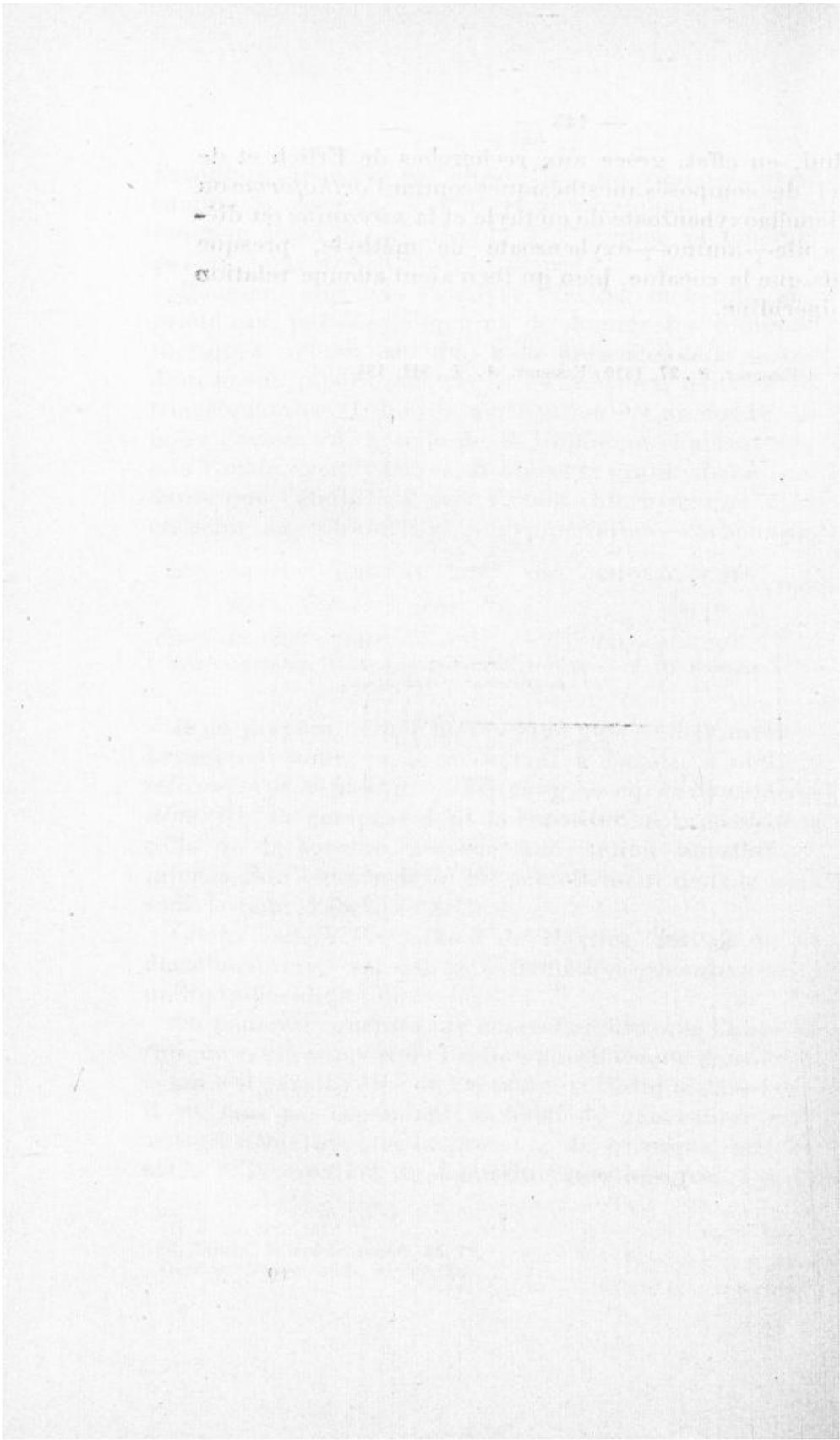
Citons encore l'eucaine B de Harries, dérivée de la vinyl-diacétonamine, qui est la  $\alpha$ -triméthyl- $\gamma$ -benzoxy- $\gamma$ -carboxyméthylpipéridine (3).

On pourrait conclure, de ces recherches, que l'anneau pipéridique est le support de l'action anesthésique dans la cocaïne, comme il paraît l'être de l'action mydriatique dans l'atropine ; il ne faut pas cependant se hâter de généraliser et l'on ne saurait admettre que la présence de ce noyau est indispensable à la création de l'activité anesthésique. On connaît

(1) *A. L.*, 311, 26.  
 (2) *Wiscr.*, *Wirchow'Archiv*, 45, 78.  
 (3) *Brevets allemands*, nos 90, 245,

aujourd'hui, en effet, grâce aux recherches de Erlich et de Einhorn (1) des composés anesthésiques comme l'*orthoforme* ou paraamidométaoxybenzoate de méthyle et la *nirvanine* ou diéthylglycolle- $\gamma$ -amino- $\gamma$ -oxybenzoate de méthyle, presque aussi actifs que la cocaïne, bien qu'ils n'aient aucune relation avec la pipéridine.

(1) ERLICH et EINHORN, *B.*, 27, 1870; EINHORN, *A. L.*, 341, 154.



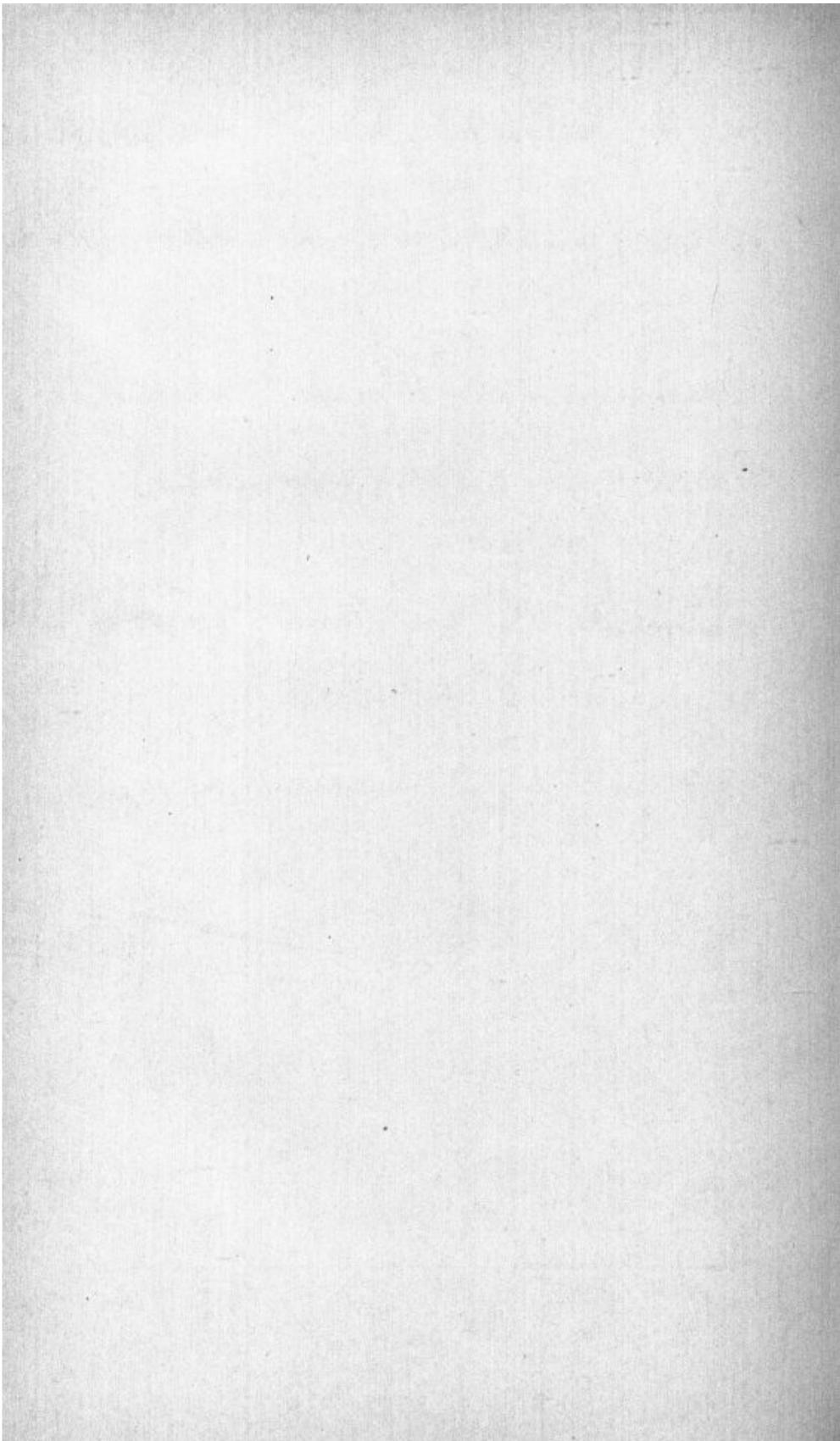
## TABLE DES MATIÈRES

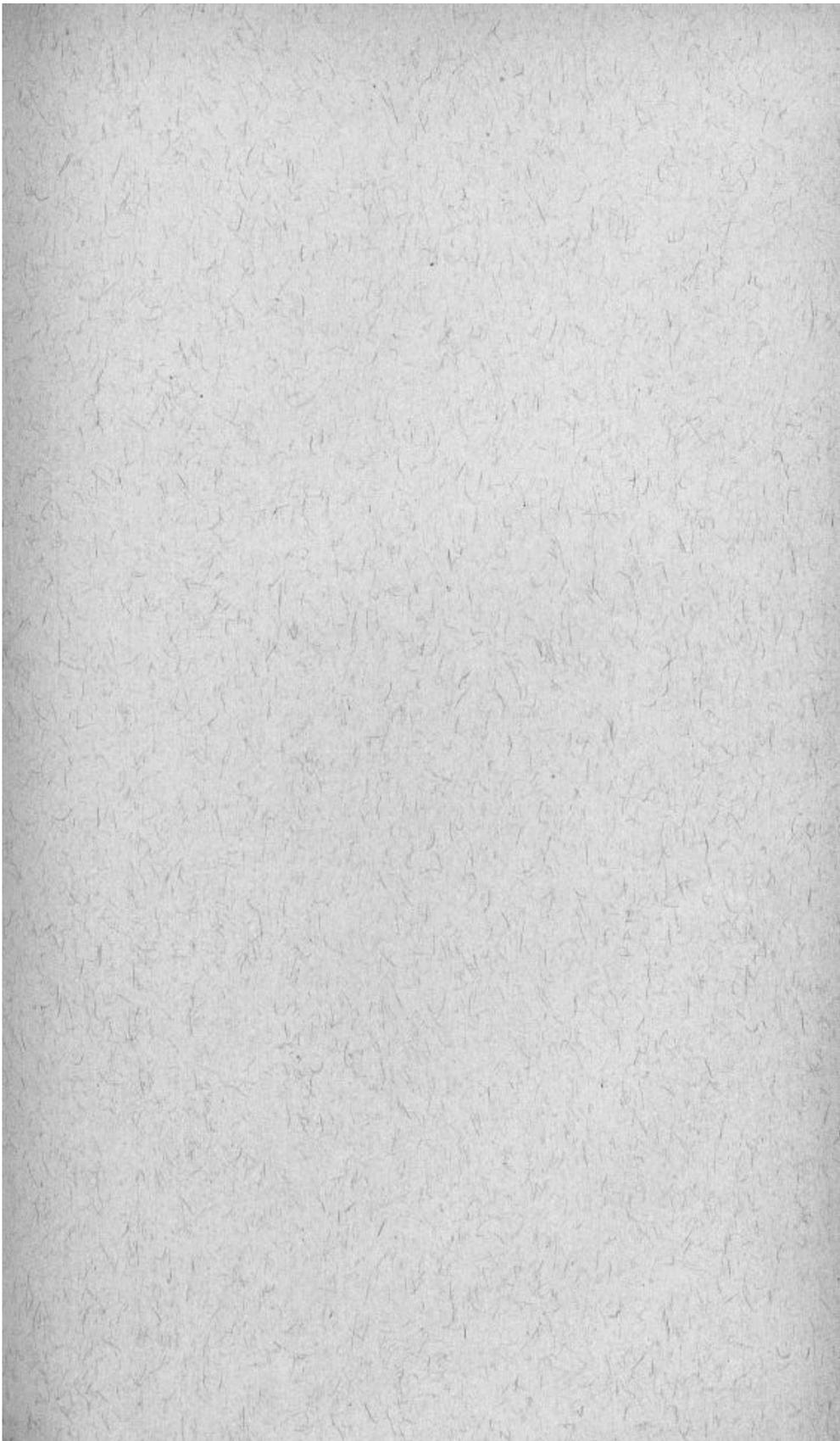
INTRODUCTION.....	1
<b>Ordre adopté.....</b>	<b>2</b>
<b>Abréviations.....</b>	<b>3</b>
CHAPITRE I <sup>er</sup> . — <b>Historique.....</b>	<b>5</b>
CHAPITRE II. — <b>Constitution de la tropine.....</b>	<b>12</b>
<b>Nomenclature.....</b>	<b>13</b>
CHAPITRE III. — <b>Echelle d'analyse de la tropine.....</b>	<b>17</b>
<b>Echelle de synthèse de la tropine.....</b>	<b>21</b>
CHAPITRE IV. — <b>Dérivés de la tropine concourant à sa synthèse.....</b>	<b>28</b>
<b>Carbures.....</b>	<b>28</b>
Hydrotropilidène ou cycloheptadiène.....	31
Tropilidène ou cycloheptatriène.....	34
<b>Amines tropiques monocycliques à deux doubles liaisons.....</b>	<b>34</b>
Méthylaminocycloheptadiène.....	35
$\alpha$ -Méthyltropidine ou $\Delta^{2,4}$ -Diméthylaminocycloheptadiène.....	36
$\beta$ -Méthyltropidine ou $\Delta^{1,6}$ -Diméthylaminocycloheptadiène.....	37
Tropilène.....	38
<b>Amines tropiques monocycliques à une double liaison.....</b>	<b>39</b>
Tropilénamine ou $\Delta^1$ -Aminocycloheptène.....	40
$\Delta^2$ -Aminocycloheptène.....	41
$\Delta^2$ -Méthyltropane ou $\Delta^2$ -Diméthylaminocycloheptène.....	42
$\Delta^3$ -Méthyltropane ou $\Delta^3$ -Diméthylaminocycloheptène.....	44
$\Delta^4$ -Méthyltropane ou $\Delta^4$ -Diméthylaminocycloheptène.....	45
<b>Amines tropiques monocycliques saturées.....</b>	<b>46</b>
Subérylamine ou aminocycloheptane.....	46
Diméthylaminocycloheptane.....	50
<b>Amines tropiques bicycliques.....</b>	<b>50</b>
Norhydrotropidine ou Nortropane.....	50

Hydrotropidine ou tropane.....	51
Tropidine ou tropâne.....	55
Isotropidine.....	58
<i>Amines alcools ou alcalines tropiques</i> .....	58
Diméthylaminocycloheptanol.....	59
$\alpha$ -Méthyltropine.....	60
$\beta$ -Méthyltropine.....	61
Dés- $\psi$ -Méthyltropine.....	62
$\psi$ -Méthyltropine.....	63
Tropine ou tropanol.....	65
<b>CHAPITRE V. — Dérivés d'oxydation de la tropine</b> .....	72
Tropigénine ou nortropanol.....	72
Tropinone ou tropanone.....	73
Nortropinone ou nortropanone.....	76
Acides tropiniques <i>r, d, l</i> .....	77
Acides ecgoniques <i>r, l</i> .....	79
<b>CHAPITRE VI. — Tropéines</b> .....	82
<i>Tropéines naturelles</i> .....	83
Atropine.....	83
Hyoscyamine ou Daturine ou Duboisine.....	89
Mandragorine.....	92
Pseudohyoscyamine.....	93
Apoatropine.....	93
Hydroapoatropine.....	95
Homohydroapoatropine.....	95
Belladone.....	96
Scopolamine ou Hyoscine.....	97
Scopolamine inactive. — Atroscine.....	99
<i>Tropéines artificielles</i> .....	100
Nitrotropéine. Acétyltropéine. Lactyltropéine. Benzoil- tropéine. Phényllactyltropéine. Phénylacétyltropéine. Cinnamyltropéine. Oxybenzoiltropéine.....	101
Atrolactyltropéine. Homatropine ou Phénylglycolytr- opéine.....	101
Benziletropéine. Phtalyletropéine.....	102
$\psi$ -Tropéines.....	102
Tropacocaïne ou benzoil- $\psi$ -tropéine.....	102
Cinnamyl- $\psi$ -tropéine. Phénylglycolyl- $\psi$ -tropéine. Tropyl- $\psi$ - tropéine.....	103
<b>CHAPITRE VII. — Ecgonines</b> .....	104
Ecgonine <i>l</i> ou ecgonine proprement dite.....	108
Ecgonine <i>d</i> .....	117

Egonine $r$ ou acide $\psi$ -tropine- $c$ -carbonique .....	118
Egonine $\alpha$ .....	120
Acide $\psi$ -tropine- $o$ -carbonique .....	122
<b>CHAPITRE VIII. — Cocaïnes</b> .....	<b>125</b>
Cocaïne $l$ ou cocaïne proprement dite .....	126
Cocaïne $d$ .....	130
Cocaïne inactive .....	131
Cocaïne $\alpha$ .....	131
Cinnamylcocaïnes $l$ et $d$ .....	133
Allocinnamylcocaïne $l$ .....	134
Truxillines $\alpha$ et $\beta$ .....	134
<b>CHAPITRE IX. — Hygrines</b> .....	<b>137</b>
Hygrine $\alpha$ .....	137
Cuskygrine .....	139
Hygrine $\beta$ .....	140
<b>CHAPITRE X. — Relations entre la constitution et les propriétés   physiologiques des dérivés de la tropine</b> .....	<b>141</b>







---

PARIS. — IMPRIMERIE F. LEVÉ, RUE CASSETTE, 17.

---