

Bibliothèque numérique

medic@

Sommelet, Marcel. - Sur la cocaïne et sa constitution

1901.

Cote : BIU Santé Pharmacie Prix Gobley 1901-4



Licence ouverte. - Exemplaire numérisé: BIU Santé (Paris)

Adresse permanente : http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/medica/cote?pharma_prix_gobleyx1901x04

Prix Gobley 1901 (4)

Sur la Cocaïne et sa constitution

— par M^r Sommelet —



présenté pour le Prix Gobley 1901

Pris golley
 1901 (4)

Sur la Cocaïne.

sa constitution.



La Coca.

Parmi les Euphorbiales (Linacées - Euphorbiacées) qui habitent la région intertropicale, l'espèce la plus intéressante au point de vue thérapeutique est l'Euphorbia Coca (Lam.)

Cette plante semble originaire des pays d'où on l'exporte aujourd'hui, c'est à savoir l'Amérique du Sud. On la trouve en grande quantité dans les Andes du Pérou, de la Nouvelle-Grenade, de la Bolivie, de la République Argentine, du Brésil. Son principal centre de culture est à La Paz, en Bolivie. La consommation s'est élevée si rapidement dans ces derniers temps, que le Pérou & la Bolivie exportent annuellement 22 millions et demi de livres de feuille sèche.

Aussi a-t-on essayé de cultiver la Coca dans les Indes Néerlandaises et dans les Indes anglaises. Dans les premières, les résultats obtenus ont été assez bons. Les premières tentatives faites aux Indes anglaises remontent à 1870. La plante avait d'abord été introduite à Ceylan par le jardinier botanique de Pinar; mais la culture avait été peu développée à cause de la faible consommation locale. En 1893, de nouvelles expériences furent faites à Pichkiny, mais les résultats furent peu satisfaisants, car

(dm) 0 0,1 0,2 0,3 0,4 0,5

la trop grande altitude de cette région, et du climat sans défavorable, à ce genre de culture. Aussi, en 1894, le gouvernement de Mexico renouvela les essais, dans les régions hautes du Yucatan. Et, récemment, les savants attachés au jardin botanique du Yucatan, ont publié à ce sujet un rapport très favorable. En sorte que la coca indienne entrera sans doute, dans un avenir rapproché, en concurrence avec la coca des Andes du Sud.

Bien avant la conquête du Pérou, et c'est un usage qui s'est continué jusqu'à nos jours, les Indiens se servaient de feuilles de coca quand ils avaient à accomplir un travail pénible ou un voyage fatigant. Ils les employaient comme masticatoire, soit seule, soit après les avoir pétries pour les rendre plus rapides, avec de la salive ou des cendres végétales, et mises dans forme de boulettes. L'usage des feuilles de coca ainsi pratiqué suspend la fatigue, la faim et la soif. Et c'est pour ce motif qu'à les considérer longtemps comme un médicament d'épargne et antidépensif, succédané du thé et du café. Mais, en réalité, employé comme masticatoire, la feuille de Coca anesthésie instantanément les parties buccales pour un temps plus ou moins long. C'est cette mise en lumière des propriétés anesthésiques du coca qui a développé considérablement son emploi thérapeutique auquel contribuait aussi sans la suite la découverte de la cocaïne.

Les premières recherches faites en vue d'extraire des feuilles de Coca un principe défini sont dues à Niemann (Ann. 114, 213) ;

il en retira le premier, un alcaloïde cristallisé la cocaïne. Depuis des travaux plus récents ont établi l'existence, fait dans la coca du Pérou, soit dans des variétés très voisines d'un assez grand nombre d'autres alcaloïdes.

En 1858, Merck (Ber. D. Ch. 18, 1594) et Kraup (Mon. f. Ch. 6, 556) isolèrent de la coca du Pérou la benzoylécgonine; en 1887, Kesse (Ph. Mag. 32, 407, 668) retirait des α -benzilline et β -benzilline de la coca de Bruguette; des alcaloïdes bruts retirés de coca de Java, Gissel isolait en 1887 (Ph. Mag. 34, 816) la cinnamylcocaïne, puis en 1891, la topacocaïne (Ph. Mag. 38, 419). Enfin, en 1889, les feuilles de coca de Cusco avaient fourni à Vieboemann (Ber. D. Ch. 22, 675) deux nouvelles bases: l'hygrine et la cuscobhygrine.

Les formules chimiques attribuées à ces alcaloïdes sont les suivantes:

1. Cocaïne	$C^{12}H^{21}N_3O^4$
2. Cinnamylcocaïne	$C^{19}H^{23}N_3O^4$
3. α -benzilline	$(C^{19}H^{23}N_3O^4)^2$
4. β —	$(C^{19}H^{23}N_3O^4)^2$
5. Benzoylécgonine	$C^{16}H^{19}N_3O^4$
6. Topacocaïne	$C^{15}H^{19}N_3O^2$
7. Hygrine	$C^8H^{15}N_3O^2$
8. Cuscobhygrine	$C^{13}H^{24}N_3O^2$

En outre de ces principes, les feuilles des diverses variétés de coca renferment toutes un corps simple de composition

variable et d'autres principes indifférents qu'elles abandonnent aux
dissolvants.

La résine de la coca du Pérou renferme à côté d'une forte proportion
de β -cératone $C^{53}H^{106}O$, en lamelles blanches fondant à 50° ,
de la palmityl- β -anuyrine ($C^{48}H^{82}O^2$) soluble dans l'alcool, l'éther
et le benzène. C'est une substance cristalline ($\alpha = +54^\circ$), endotherme
benzénique à 15° , qui se dédouble en acide palmitique et
 β -anuyrine $C^{30}H^{50}O$, alcool cristallin fondant à 196° et décoloré
pur ($\alpha = +94^\circ, 2$).

La résine de coca de Guépillo renferme un peu moins de β -
cératone.

A côté des principes précédents, la coca de Java renferme de la résine,
un éther de l'acide myristique et de l'acide caproïque (Hesse,
Ann. 241, 9). On y trouve en outre un lamin (Remann) et de
la coestine $C^{17}H^{22}O^{10}$, 2420, sans doute n'appelant la quercétine.

Hesse (Ann. 241, 10) a isolé de la coca de Bolivie, une ma-
tière colorante qui semble identique à la carotène.

La Cocaïne

La cocaïne, l'alkaloïde le plus important des feuilles du coca a été obtenu en 1860 par Niemann (Ann. 114, 213), et sa formule exacte $C^{17}H^{21}N_3O_4$ a été donnée pour la première fois par Völskel (Ann. 133, 311) à l'occasion de la cocaïne. Le rendement des feuilles de coca en cocaïne est très variable; elles s'appauvrissent en alkaloïdes avec le temps, et surtout si elles sont emballées humides. En même temps que la cocaïne diminue, la proportion des alkaloïdes incristallisables augmente. - Les feuilles récemment importées fournissent de 6,5 à 8 p. pour 1000 de cocaïne, mais la moitié seulement peut cristalliser.

La cocaïne est surtout localisée dans les feuilles du coca; la racine n'en renferme pas, tandis que l'écorce du tronc en a dans une certaine mesure, 0,266 p. % (Journ. Ph. Ch. série, VIII, 119).

On peut extraire la cocaïne des feuilles du coca par plusieurs procédés.

Procédé Niemann. Les feuilles entières sont mises à digérer dans l'alcool à 95° additionné par l'acide sulfurique. Après quelques jours de contact, on exprime. La teinture obtenue est alors additionnée d'un litre de chloroforme et abandonnée au repos. On décante la liqueur alcaline qui contient la cocaïne soluble dans un excès d'alcali. On neutralise alors par l'acide sulfurique et on tire l'alcool par distillation. Le résidu de la distillation, sans former d'extract noir verdâtre, est repris par l'eau qui dissout le sulfate de cocaïne formé. On filtre. Le liquide clair est alors additionné de carbonate de sodium qui précipite la cocaïne avec quelques impuretés. Le dépôt formé

est épuisé à l'éther, pour enlever la cocaïne, et l'évaporation des liquours éthérés laisse un résidu amorphe de cocaïne qu'on purifie par cristallisation répétée dans l'alcool (Ann. 164, 213)

2. Procédé Robson. Les feuilles de coca sont traitées par de l'eau à la température de 60°-80°; la solution est additionnée d'acétate basique de plomb. On filtre; on précipite l'excès de plomb sous forme de sulfate par le sulfate de sodium, et la liqueur filtrée à nouveau est additionnée de carbonate de sodium jusqu'à faible réaction alcaline. On extrait la cocaïne mise en liberté par agitations répétées du liquide aqueux avec l'éther. Les liqueurs éthérées soumises à l'évaporation abandonnent la base encore impure. Pour la purifier, on la transforme en chlorhydrate, on soumet la solution de cet sel à la dialyse. On précipite la base de la solution au moyen du carbonate de sodium; on la recueille et on la fait recristalliser dans l'alcool. (Ann. 133, 351)

3. Procédé Bignon - A. Bignon (Journ. Ph. Ch. 5^e série, IX, 108) présente l'emploi des hydrocarbures liquides: benzène et pétrole léger pour l'extraction de la cocaïne.

On fait macérer les feuilles de coca pendant 48 heures dans une solution de carbonate de sodium; on les fait ensuite sécher, puis on les épuise par déplacement avec l'un des dissolvants ci-dessus. L'hydrocarbure libère la cocaïne mise en liberté. Le liquide obtenu est abandonné au repos puis après évaporation, agité avec de l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique. La cocaïne passe à l'état de chlorhydrate qu'elle dissout dans la liqueur aqueuse. Le sel de cocaïne est à peu près

pur. On retire l'alcaloïde résineux, en le précipitant par le carbonate de sodium.

Purification de la cocaïne. La séparation rigoureuse de la cocaïne d'avec les alcaloïdes qui l'accompagnent est une opération très délicate.

1. Procédé Williamson. (Chem. Drug. 1887, 291) On transforme la cocaïne en chlorhydrate que l'on dissout dans l'alcool absolu; on ajoute alors 5 fois sa solutⁿ alcoolique, 5 fois son volume d'éther absolu. Le chlorhydrate de cocaïne se dépose - le liquide devenant resté laiteux, till' alcaloïde est impur. Le chlorhydrate est recueilli, lavé à l'éther et pour avoir la cocaïne, on précipite la solutⁿ du sel par la soude et on fait cristalliser l'alcaloïde dans l'alcool.

2. On additionne l'alcaloïde d'eau, puis d'acide bromhydrique jusqu'à neutralité. On chauffe et on ajoute du bromure de potassium pulvérisé jusqu'à saturation. À froid, il se dépose un bromure double de cocaïne et de potassium. Le magma cristallin est essoré, lavé avec une solutⁿ saturée froide de bromure de potassium. Quand le liquide passe incolore, on arrête les lavages. On verse alors de l'eau bouillante dans l'entonnoir; le liquide obtenu est additionné de soude et épuisé à l'éther. Celui-ci évaporé laisse la cocaïne très cristallisée et incolore (Grandval et Vallet)

Propriétés physiques de la cocaïne. La cocaïne cristallise dans l'alcool en prismes monodimiques à quatre ou six faces; l'ammoniaque et la soude la précipitent des solut^{ns} aqueuses de sels, mais une addi^{ti}on d'eau la redissout et cette nouvelle solutⁿ abandonne

biens, de petites aiguilles brillantes de cocaine anhydre (Liebmann)

La cocaine fond à 98° ; elle est peu soluble dans l'eau froide, $\frac{1}{700}$ d'après Liebmann, $\frac{1}{1300}$ d'après Paul; sa solution a une saveur amère et une réaction alcaline; elle est plus soluble dans l'eau chaude, et facilement dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, la ligurine, la vaseline, l'essence de térébenthine, les corps gras.

Elle est lévogyre. Sa solution chloroformique, à la température de $+20^\circ$ elle a un pouvoir rotatoire spécifique donné par la formule

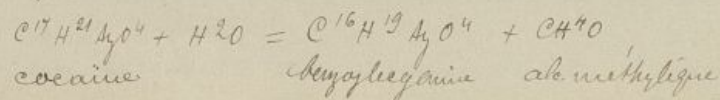
$$[\alpha]_D^{20} = -(-15,827 + 0,005848 \times d)$$

dans laquelle d représente la proportion de chloroforme dans cent parties de solution. (Antreich. Ber. d. Ch. 20, 321)

Propriétés chimiques de la cocaine. La cocaine se comporte comme une base

tertiaire ayant un groupe $-CH_3$ lié à l'azote (Kozig et Meyer. Ber. d. Ch. 27, 319). À ce titre, elle donne des sels avec les acides, et peut fixer les chlorures, bromures ou iodures alcooliques.

C'est en même temps un éther - tel - elle se vaporise en effet, facilement. Une solution de cocaine, évaporée à sec, puis reprise par l'eau et évaporée à nouveau donne une liqueur qui rougit légèrement le tournesol (Flückiger. Journ. Ch. & Ch. 5^e série, III, 314). Si on fait bouillir pendant quelque temps la cocaine avec de l'eau, la décomposition se poursuit et l'alcaloïde est dédoublé intégralement en alcool méthylique et en un acide α -fonctique, baptisé $C^{16}H^{19}O_4$ ou benzoylcegonine:



pour la transformer en chlorhydrate. On soumette ensuite à une température inférieure à 100° . Il faut éviter tout excès d'acide chlorhydrique qui saprifiera plus ou moins la cocaïne pendant la concentration. Pour la même raison, il faut soumettre à une température inférieure à 100° et éviter d'avoir des liqueurs par trop étendues.

Propriétés physiques. Le chlorhydrate de cocaïne cristallise dans l'alcool faible en prismes courts anhydres; dans l'eau, il donne des aiguilles incolores retenant $2(H_2O)$: c'est un sel médical.

Quand il est anhydre, il fond à 181° ; selon Berth. Ann. 246, 343, à 162° il éprouve une décoloration, puis il se décompose, dégage du gaz et ne fond complètement qu'à 186° .

C'est un sel toropique: en solution dans l'alcool étendu, son pouvoir rotatoire est donné par la formule:

$$[\alpha_D] = -[52,18 + 0,1588 g]$$

dans laquelle g est le nombre de centièmes en poids d'alcool étendu pour 100 p. de la solution (Ann. Ch. 20, 321). — A. H. Courty (Journ.

Ph. et Ch. 6^e série III, 61) a trouvé que le pouvoir rotatoire du sel en solution aqueuse était un peu supérieur à celui qu'il possède quand il est en solution dans l'alcool. Le même auteur a trouvé que l'eau et la température de l'ébullition ont une influence sur ce pouvoir rotatoire.

Propriétés chimiques. La base est précipitée par les alcalis.

Le chlorhydrate donne quelques chlorures doubles avec certains chlorures métalliques.

Il s'unit au chlorure mercurique pour donner $C^{17}H^{21}HgO^4$, HCl , $HgCl$.

peu soluble dans l'eau et fondant à 123°

Il donne un chloroplatinate $(C^{17}H^{21}O_4, HCl)^2 + PtCl_4$, sans former de précipité blanc jaunâtre et un chloroaurate $C^{17}H^{21}O_4, HCl + AuCl_3$ précipité jaune d'or facilement décoloré.

Le ferrocyanure de potassium donne dans une solution de chlorhydrate de cocaïne une poudre blanche peu soluble dans l'eau : ferrocyanure acide de cocaïne (Beckhoff. Arch. Pharm. 228, 347) La formule est : $(C^{17}H^{21}O_4)^2 \cdot FeC_6H_4$

La pureté du chlorhydrate de cocaïne est facile à contrôler par l'essai de son point de fusion, de son pouvoir rotatoire. Il doit de plus être combustible sans résidu et donner avec l'eau, les acides chlorhydrique, azotique et même sulfurique concentrés une solution incolore (hygiène 31)

b) Bromhydrate de Cocaïne $C^{17}H^{21}O_4, HBr + 2H_2O$

Il cristallise de sa solution en prismes transparents (Gons. Journ. Ph. et Ch. série. XVIII. 197)

c) Autres sels de Cocaïne

L'azotate s'obtient au précipitation d'une solution de chlorhydrate par l'azotate d'argent (Lavaur. Journ. Ph. et Ch. série XXIII).

Le sulfate est cristallisable

La cocaïne se combine encore à l'acide tartrique : le sel est peu soluble dans l'eau.

Quant aux sels de cocaïne à base d'acides organiques, on connaît l'oléate, le citrate, le benzoate. L'acide oxalique donne un oxalate $C^{17}H^{21}O_4, C_2O_4H^2$, obtenu en mêlant deux solutions

dans l'éther, l'une de cocaïne, l'autre d'acide acétique. Le sel est cristallin.

B. Combinaisons de la cocaïne avec les éthers halogénés.

a) Iodométhylate de cocaïne. $C^{17}H^{21}O^4$, CH^3I . L'iodure de méthyle CH^3I ne s'unit pas à la cocaïne, même à 140° , s'il est en solution éthérée. Linker (Ber. D. Ch. 20, 5041) a obtenu l'iodométhylate en chauffant les deux corps, en tubes scellés à 100° , sans aucun dissolvant.

Le corps obtenu cristallise dans l'alcool en aiguilles brillantes fondant à 164° ; peu soluble dans l'alcool absolu.

Lorsqu'il a été longtemps chauffé avec de l'eau, il se décompose en acide benzoïque et iodométhylate de l'éther méthylique de l'anhydrocogonine.

À 140° , l'acide acétique saturé de HCl se transforme en iodométhylate d'anhydrocogonine.

b) Chlorométhylate de cocaïne $C^{17}H^{21}O^4$, CH^3Cl . On l'obtient en traitant par le chlorure d'argent l'iodométhylate en suspension dans l'eau. Fond à 152° .

Réactions qualitatives de la Cocaïne et de ses Sels.

Les solutions aqueuses de cocaïne et de ses sels laissent avec l'iodure de potassium ioduré une précipité d'un beau rouge, sensible au $\frac{1}{10000}$. Le bismuth et l'acide phosphomolybdique tachent aussi très sensible.

L'acide picrique ne précipite immédiatement que les solutions concentrées; il faut quelques minutes pour avoir une précipité dans une solution au $\frac{1}{1000}$.

Les alcalis caustiques et ammoniacal précipitent la cocaïne de ses solutions peu diluées sans former cristalline. En solution concentrée, on obtient l'alkaloïde amorphe qui devient peu à peu cristallin. Les carbonates et les bicarbonates alcalins agissent comme les alcalis dans ce dernier cas.

Le chloroplatinate se précipite dans une solution au $\frac{1}{1000}$; le précipité de chloro-aurate est immédiat dans une solution au $\frac{1}{3000}$.

Greiffner (Journ. Ph. et Ch. 5^e série II, 190) indique pour la cocaïne la réaction suivante : on mélange 2 à 3 gouttes de la solution de cocaïne avec 2 à 3 cc d'eau de chlore et on ajoute 2 à 3 gouttes d'une solution à 2 % de chlorure de palladium ; il se fait un précipité rouge que l'eau d'éaupe ne dissout pas. Ce précipité est insoluble dans l'alcool et l'éther, mais soluble dans une solution d'hyposulfite de sodium.

Loesch et Schärger (Journ. Ph. et Ch. 5^e série II, 1901) recherchent la cocaïne en se basant sur le fait qu'elle est saponifiée par alkalis. Ils prolongent avec l'eau la caustate alors la présence d'acide benzoïque. La solution aqueuse de cocaïne est additionnée d'une goutte de perchlorure de fer ; si on chauffe, la coloration jaune passe au rouge.

On peut encore évaporer avec la solution de cocaïne en présence de 1 cc d'acide azotique de $N = 1,4$. Après refroidissement, on ajoute au résidu une goutte de potasse en solution alcoolique ; il ne se produit rien d'abord, mais la masse se colore en violet intense, puis la porte à la température du bain-marie la réaction se produit mieux en présence d'alcool amylique. — L'atropine donne cette réaction directement.

d'essai, ce qui la distingue de la cocaïne (Fudorne. Journ. Ph. et Ch. 1^{re} série, XVI, 264).

Cisel caractérise la cocaïne au moyen du permanganate de potassium. On centrifugue du chlorhydrate de l'alcaloïde et on verse dans 2 gouttes d'eau; on ajoute 0.5 d'une solution de permanganate au $\frac{1}{300}$. Il se fait un sel d'alcaloïde violet insoluble qui prend quelquefois l'aspect cristallin.

La réaction la plus caractéristique de la cocaïne est la suivante: une petite quantité de l'un de ses sels est additionnée de quelques gouttes d'acide oxalique fumant; on évapore à sec et on reprend la masse résiduelle par une solution alcoolique de potasse - Il se développe l'odeur de la menthe poivrée (Ferreira da Silva. C. R. 111). Cette odeur est due au benzoyl d'éthyle formé (Békal - Bull. Soc. Chim. (3), 4, 690) - C'est la même réaction, très sensible, mais qui appartient aussi à l'aconitine et à l'acide hippurique.

Enfin, M. Lonné - Maret (Bp. inaug. 1892) caractérise la cocaïne par l'examen microchimique des précipités que donnent ses solutions avec certains réactifs.

par l'action du permanganate en solution étendue sur les produits de l'hydratation : l'anhydride cecanique.

3^e La cocaïne n'est pas le seul alcaloïde de feuilles de coca susceptible de fournir l'ecgonine par hydratation. La cinnamylcocaïne, les *n*- et *β*-kynellines, sont susceptibles d'une décomposition analogue; mais la nature de l'acide aromatique mis en liberté, en même temps que l'ecgonine et l'alcool méthylique, est variable : acide cinnamique et deux acides isomériques, les acides kuxilliques.

Bien mieux, on a pu isoler des produits de la vaporisation des alcaloïdes bruts d'autres acides : isocinnamique, allacinnamique, homococamique, isohomococamique qui font supposer l'existence dans la feuille de coca d'autres alcaloïdes, ne encore isolés et de constitution, rappelant celle de la cocaïne.

Pour extraire l'ecgonine, on peut sans avantage avoir recours au mélange de bases amorphes provenant de l'extraction de la cocaïne. Les alcaloïdes d'une solubilité d'une même avec l'acide chlorhydrique. Après refroidissement, on sépare par filtration les acides aromatiques qui se déposent sous forme d'un mélange huileux. La solution chlorhydrique est ensuite évaporée au B.M. Le chlorhydrate d'ecgonine est soumis ensuite à deux ou trois cristallisations, après quoi il est parfaitement pur.

Henriques (Rev. d. Ch. 28. Repér. 83) a donné pour l'extraction des alcaloïdes de coca une procédure basée sur le principe suivant : Les alcaloïdes des dérivés de l'ecgonine forment avec une solution de diazocyanate zinc un précipité formé d'un sel double $(C_8H_7N)_2Zn + 2(C_8H_7N)_2$ (A. et B.)

S'une des bases), peu soluble dans l'eau, plus dans les acides minéraux, mais insoluble dans une solution à 2 ou 4% de sulfocyanate de zinc dans l'eau. On se débarrasse ainsi facilement des matières extractives solubles dans l'eau et dans l'alcool.

Les alcalis caustiques et leurs carbonates décomposent facilement ces sulfocyanates, en emportant en liberté la base et précipitant la zéonine et l'état d'oxyde ou de carbonate.

On peut d'abord en extraire avec la féculle, puis le traiter celui-ci par une solution de sulfocyanate de zinc sur un mélange de sulfate de zinc et de sulfocyanate de potassium. On peut encore faire l'extraction par une solution de sulfate de zinc, puis précipiter par le sulfocyanate de potassium ou inversement. Le double précipité est recueilli par filtration, lavé avec une solution de sulfocyanate de zinc; on le traite ensuite par une solution de carbonate de sodium qui met les alcaloïdes en liberté. On mélange, on verse d'extraire de l'égonine.

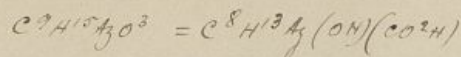
Propriétés physiques. L'alcool absolu abandonne l'égonine sous forme de prismes monocliniques (Beckmann, *Fortsch. Ph. Ch.* 21, 2572). Elle fond, en brulant à 198° ; à 205° , après décoloration à 140° , d'après Viehmann.

Elle est peu soluble dans l'eau, moins dans l'alcool absolu, insoluble dans l'éther.

L'égonine est tétragonale.

Propriétés chimiques. L'égonine, quoiqu'elle puisse se combiner des bases tertiaires, réagit avec les anhydrides d'acide pour donner de véritables éthers. Elle saponifie par les alcalis; ces éthers sont eux-mêmes capables de fournir avec les alcools une autre série d'éthers.

Il existe dans la formule de l'ecgonine une hydrogène alcoolique et un groupement acide - CO^2H , suivant :



De sorte, qu'en appelant R_1 et R_2 des radicaux alcooliques, l'ecgonine pourra donner lieu à trois séries d'écotés différents.

- | | | |
|-----|---|---------------------|
| I | $\text{C}^8\text{H}^{13}\text{N}_2(\text{CO}^2\text{H})(\text{OOR}_1)$ | dérivés acide |
| II | $\text{C}^8\text{H}^{13}\text{N}_2(\text{CO}^2\text{R}_2)(\text{OH})$ | — alcooliques |
| III | $\text{C}^8\text{H}^{13}\text{N}_2(\text{CO}^2\text{R}_2)(\text{OR}_1)$ | — acides étherifiés |

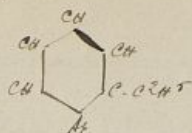
La première série : les dérivés acide, s'obtiennent en faisant réagir sur l'ecgonine les anhydrides d'acides ; la deuxième en traitant l'ecgonine par la potasse en présence d'un iodure alcoolique ; la troisième série résulte de l'action d'un iodure alcoolique et de la potasse sur un dérivé de la première série ou de l'action des anhydrides d'acides sur ceux de la seconde.

L'ecgonine étant en outre une base tertiaire méthyliée à l'azote, elle peut fixer une molécule d'un acide monobasique ou d'un iodure alcoolique.

Action de la baryte. Carls et Gossé (C. R. 100, 1143) avaient obtenu par l'action de la baryte sur l'ecgonine dans une distillation sèche, de l'anhydride carbonique et de l'éthylamine $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$ dans Berke (Ber. D. Ch. 19, 3002) a fait voir que la base dégagée était de la méthylamine.

Action de la poudre de Rhine. Le chlorhydrate d'ecgonine par distillation sèche sur un mélange de poudre de zinc et de charbon se décompose avec production de méthylamine, de carbonate d'ammonium, d'un composé aldehydique analogue au propiène, obtenu par décomposition de l'isonméthylate de propidine, et un mélange de composés basiques (pyridiques, hydroxyridiques et piperidiniques). Sherr (Ber. D. Ch. 22, 1126) a pu extraire de ce mélange une base

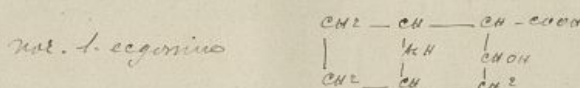
l' α -éthylpyridine.



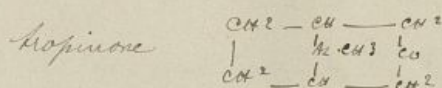
qu'il a identifiée par son chlorhydrate avec celle que Landenberg avait obtenue à partir de la tropine.

Action des oxydants. Une solution de permanganate de potassium à 3% et acidifiée par la bande transforme l'ecgonine en un acide $C_8H_{13}O_3$ appelé par Linker (Ber. D. Ch. 21, 2033) acide coecylglycolique ou coecylglycolique.

La formation résulte du départ par oxydation du CH_3 lié à l'épote qui est remplacé par un H. C'est donc un composé à fonction basique secondaire auquel il faut réserver le nom de nor-l-ecgonine (Berling, Ann. 216, 340) le préfixe nor devant marquer ce genre de transformation.



En solution sulfurique, le permanganate ne s'attaque plus au groupe fonctionnel basique, mais provoque la destruction du $-CO_2H$ acide avec départ de CO_2 et transforme la fonction alcoolique secondaire en une fonction cétonique. On obtient ainsi une acétone : la hopinone (Willstätter, Ber. D. Ch. 33, 1167).

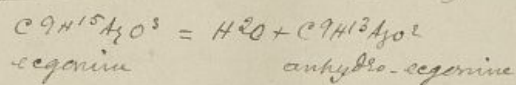


L'acide chromique, agissant sur l'ecgonine donne des résultats variables avec les conditions de la réaction. En solution étendue et à froid, il donne un peu de hopinone ; à $+60^\circ$ en solution sulfurique, les rendements sont meilleurs en hopinone. (Willstätter et Müller, Ber. D. Ch. 31, 2655)

La transformation d'ecgonine à l'acide chromique oxydant d'acide

sulfurique et de bisulfate de potassium, Liebermann (Ber. d. Ch. 23, 218)
a obtenu deux nouveaux acides : un acide manobasique, l'acide cegonique
 $C^{14}H^{11}O^3$, l'autre bibasique $C^{18}H^{13}O^4$, identique à l'acide tropinique,
obtenu par Sterling (Ann. 216, 329) en oxydant la tropine dans les mêmes
conditions.

Activité des déshydratants. Chauffé à 100° en tubecelle avec du pentachlorure de
phosphore et du chloroforme, le chlorhydrate d'egonine perd (H_2O) et donne
l'anhydrocegonine (Merck. Ber. d. Ch. 19, 3003)



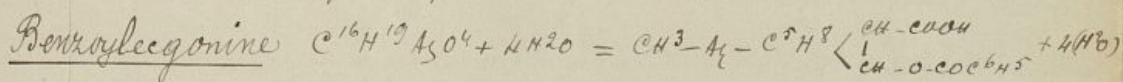
L'anhydrocegonine présente avec l'egonine le même rapport que la
tropidine avec la tropine.

Activité des alcalis. Si on la chauffe au B-M avec une solution concentrée de potasse,
l'egonine gauchée perd son pouvoir rotatoire et devient déshydrée
(Einhorn et Hoegwarth. Ber. d. Ch. 23, 468)

Corps dérivant de l'egonine par sa fonction alcoolique,
ou par sa fonction acide, ou par ces deux fonctions à la fois.

I. - Ethers -

1. Dérivés acides. Ils sont du type $C^{14}H^{13}O_2(CO^2H)(O.CO R)$ et dérivent de
l'egonine par remplacement de l'H de l'(OH) alcoolique par un
reste acide; l'egonine y conserve libre la fonction acide.



La benzoylcegonine existe dans la feuille de coca (Merck. Ber. d. Ch. 18, 199;
Skraup. Ann. f. Ch. 6, 116).

Elle se forme quand on chauffe pendant 10 heures la cocaïne avec de l'eau

(Einkorn. Ber. D. Ch. 21, 48)

Après avoir la benzoylcegonine en ajoutant dans une solution aqueuse et chaude de ce gonine. Une molécule d'anhydride benzoïque en chauffant un peu. Après refroidissement, on épuise à l'éther. La benzoylcegonine reste insoluble.

(Liebermann et Giesel. Ber. D. Ch. 21, 3198)

La benzoylcegonine forme des cristaux brillants (Fass. Ber. D. Ch. 21, 3199). Hydratée, elle fond à $56^{\circ} 55'$ d'après Liebermann et Giesel, à 92° , d'après Kett (Ann. 241, 183); à 12° , elle redevient solide et ne fond plus qu'à 195° (Liebermann et Giesel).

Elle est difficilement soluble dans l'eau froide, plus facilement dans l'alcool et dans l'eau chaude, plus facile aussi que dans les solutions alcalines ou acides. Elle est insoluble dans l'éther.

Chauffée en tube scellé à 100° avec HCl concentré, la benzoylcegonine se décompose en acide benzoïque et ce gonine.

Le permanganate alcalin la transforme en acide - L-benzoylcegonine ou acide cocylbenzoyloxyacétique. $C^{15}H^{17}O^3 = H_2C^5H^8 \begin{cases} CH-CO^2H \\ CH-CO-CO-C^6H^5 \end{cases}$

Le chlorhydrate de benzoylcegonine donne un chloroaurate $C^{16}H^{19}O^3$, KCl. Cris. en écailles jaunes peu solubles dans l'eau.

Cinnamylcegonine $C^{18}H^{21}O^4 = CH^3-CH_2-C^5H^8 \begin{cases} CH-CO^2H \\ CH-CO-CH=CH-C^6H^5 \end{cases}$

Elle a été obtenue par Liebermann en faisant réagir l'anhydride cinnamique sur la ce gonine en présence de l'eau au B.M. (Ber. D. Ch. 21, 3373) (Cm).

Elle cristallise dans un mélange d'éther et d'alcool en aiguilles brillantes, anhydre, fondant à 216° en se décomposant. Elle est assez soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther.

Le permanganate développe l'odeur de l'aldéhyde benzique

Le chlorhydrate donne un chloro-aurate et un chloroplatinate

8. Isatropylegonine. On chauffe au B.M pendant 2 heures 2 p. d'ecgonine avec 1 p. d'anhydride isatropique et 2 p. de benzène. La masse cristalline obtenue est épuisée au benzène, l'eau tiède, puis traitée en débarrassant de l'acide isatropique par l'alcool bouillant

Il fond à 202°

Anisylegonine. $C^{17}H^{21}N_2O^5 = CH_3-A_2-C^8H^8 \begin{cases} OH-CO^2H \\ CH-CO^2-C_6H_4-OCH_3 \end{cases}$

On chauffe l'ecgonine avec l'anhydride anisique en présence de l'eau

Il forme des aiguilles fondant à 194°

2. Dérivés-alcools. Ces éthers à fonction alcoolique sont du type

$$A_2C^8H^8(OH)(CO^2R)$$

Le plus important est le corps pour lequel $R = CH_3$

Éther méthylique de l'ecgonine On obtient son chlorhydrate en saturant de

HCl une solution méthylique d'ecgonine. La liqueur est ensuite chauffée à reflux - Puis on traite par la soude, on agit avec l'éther qui solvise l'ecgonine méthylée. Dans cette solution étherée, on fait passer HCl gazeux qui transforme le base en chlorhydrate. On fait ensuite recristalliser celui-ci dans l'alcool bouillant (Zinbarg et Kreis. Ber. D. Ch. 21, 3336.)

Il fond à 212° ; sa formule est $C^{19}H^{23}N_2O^5.HCl + H^2O$

3. Dérivés acides de l'ecgonine éthérifiés. Ils ont pour type : $CH_3-A_2-C^8H^8(CO^2R)(OCO^2R_2)$

A) Dérivés de l'éther méthylique de l'ecgonine. Ceux qui sont le mieux connus résultent de l'éthérification de la fonction alcoolique de la méthylecgonine par les acides aromatiques. De la série grasse un seul acide : l'acide

isovalérique, a un dérivé correspondant.

Ether méthylique de l'isovalérylcégonine: $C^{15}H^{25}AgO^4 = C_4H_7 \cdot C^5H_8 \begin{matrix} CH-O.CH_3 \\ CH-OOC^4H_5 \end{matrix}$

Sinkov et Klein préparent cette base (Ber. d. Ch. 21, 3337) par l'oxyde du chlorure d'acétaldehyde d'acétaldehyde de l'ester méthylique de l'acétylène

C'est un corps brillant sans coloration, blanc, cristallin, sans cristallin.

Ether méthylique de la benzoylécgonine - $C^{17}H^{21}N^{1}O^2$. C'est la cocaine elle

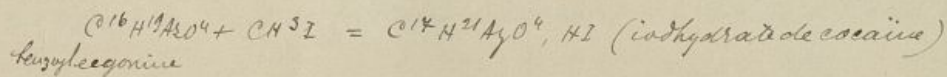
même; la formule développée sera

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH} - \text{CH} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ | \quad \quad | \quad \quad | \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$$

Saison d'été d'ici car les procédés qui permettent aujourd'hui de faire
la synthèse partielle à partir de Meginine

L'hydratation, recomposant la acétine en cétérine, alcool méthylique
et acide benzoïque en anis, cherché de bonne heure d'exprimer cet alcaloïde par
recombinaison inverse de ses constituants.

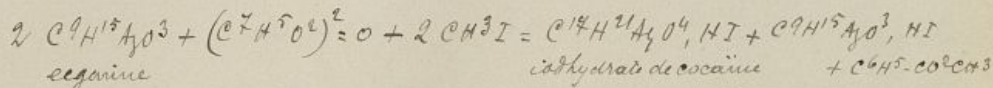
Les premiers résultats acquis dans cette voie sont ceux de Herik et de Graup.
Nous avons trouvé parmi les produits accessoires de la préparation de l'acétylène,
un composé basique $C^{16}H^{19}N^{1}O$, la benzoylécgonine est premier terme du do-
doublement de la cocaïne. Comme les formules s'accordent à nous
en liberté d'acide méthylique, Herik pour réaliser la transformation inverse
chauffa en tube scellé à 100° , la benzoylécgonine avec de l'iode de méthyle et
de l'alcool méthylique suivant la réaction:



Straup (Mon. f. Chem. 6, 556) arriva au même but en employant le méthylate de sodium au lieu d'iodure de méthyle; mais il obtint de plus mauvais rendements, le méthylate, au cours de la réaction opérant

l'hydratation d'une partie de la benzoylécgonine.

Un peu plus tard, Merck (Ber. D. Ch. 19, 29/2) arriva à reproduire d'un seul coup la cocaïne, sans passer d'abord par la benzoylécgonine, en chauffant à 100° pendant 10 heures un mélange d'anhydride benzoïque, d'écgonine et d'iodure de méthyle.



La réaction terminée, on reprend par l'eau. La solution aqueuse, lavée de l'éther puis décolorée au noir animal et chauffée avec du chlorure d'or, donne un précipité qui transformé en chlorhydrate d'iodhydrate de cocaïne formé. Après même filtration, la liqueur est additionnée de chlorure de platine; il se précipite du chloroplatinate de cocaïne d'où l'on retire la base.

Ceci était le procédé peu propre à devenir industriel. Cependant, il avait eu le défaut d'être mauvais et l'emploi du chlorure de platine était dispendieux. Les solutions plus récentes ramenées à la question, offrent toutes une modification due à Merck, en ce que l'on ne fait plus simultanément, mais successivement l'introduction des groupes CH_3 et $\text{C}^6\text{H}_5\text{-CO}$ dans la molécule de l'écgonine.

Liebermann et Giesl (Ber. D. Ch. 21, 3196; 24, 1523, 2051, 29, 50; Ref. 9 [3]), préparent d'abord la benzoylécgonine par digestion d'écgonine avec l'anhydride benzoïque, au B. M pendant une heure. On reprend par l'éther, les cristaux se déposent; on les lave à l'éther qui enlève l'anhydride qui n'a pas réagi et l'acide benzoïque formé; l'écgonine et la benzoylécgonine ne sont pas enlevées par ce traitement. On reprend par l'éther aqueux. Pour séparer ces deux bases, on reprend par une

petite quantité d'eau qu'on verse dessus quel'cegonine. On obtient ainsi un rendement de 300%. La benzoylcegonine est ensuite transformée en cocaïne et chauffée par l'action de l'acide de méthyle et de la potasse caustique en solution méthyllique au point d'aide d'un agent éthérifiant comme les acides sulfurique ou chlorhydrique en présence d'acide méthyllique.

Einhorn (Ber. D. Ch. 21, 47, 333) a donné un procédé différent du précédent pour séparer l'acide dans la réaction. L'éthérification d'abord l'cegonine en la faisant passer dans la solution méthyllique de cette dernière on chauffe, le HCl se jette jusqu'à saturation. L'opération se fait à la température de 60° et dure de 2 à 3 heures. Le liquide est refroidi, puis additionné d'un grand excès d'éther. Le chlorhydrate d'cegonine non éthérifié reste dissous, tandis que le chlorhydrate de l'éther méthyllique de l'cegonine forme un précipité. Ce dernier est ensuite transformé en chlorhydrate de cocaïne par benzoylation. Les cristaux lavés sont additionnés de leur poids de chlorure de benzyle et on chauffe au B.M. jusqu'à cessation de dégagement de HCl. Le produit liquide obtenu est alors versé dans l'eau, l'acide benzoïque formé dans la réaction se précipite ; on le sépare par filtration. La liqueur filtrée est saturée de soude caustique, la cocaïne se précipite.

Les résultats de ces travaux étaient d'une grande importance au point de vue industriel. Les alcaloïdes qui accompagnent la cocaïne dans les feuilles de coca sont en effet presque inutilisables, et de propriétés physiques et chimiques peu différentes les unes, ce qui rend difficile leur isolement à l'état de pureté. Les procédés ont eu, à ce point de vue,

que un double avantage; ils donnent d'abord une cocaïne très pure et permettent de plus l'utilisation de la presque totalité des alcaloïdes accessoire incertains. Ceux-ci donnent, en effet, dans tout de suite même par hydratation de l'ecgonine qu'il est facile de recueillir pour la transformer en cocaïne. L'existence de cette ecgonine, autre qu'elle n'est pas n'est pas une séparation rigoureuse des différents alcaloïdes, est relativement aisée, car les propriétés sont très différentes de celles des matières avec lesquelles elle est mélangée. La propriété de cocaïne ainsi fournie par la feuille de coca est donc supérieure à celle qu'elle renferme normalement.

Ci suit brièvement le traitement des alcaloïdes et la méthode de l'ecgonine qu'on produit. Les alcaloïdes du coca sont chauffés au B. Marie de l'alcool méthylique et de l'acide sulfurique concentré. Celui-ci provoque la décomposition des différents alcaloïdes en opé d'éthérification de l'ecgonine, à mesure que celle-ci est mise en liberté. On distille ensuite l'alcool; le résidu principal de la distillation est versé dans une grande quantité d'eau. Les acides organiques se précipitent, enragant parties d'alcool d'elles méthyliques. On les sépare et le liquide est redissout dans leur dernière trace par épuisement avec chloroforme. Le liquide aqueux est ensuite additionné de carbonate de potassium. L'ecgonine méthylique précipite sous forme d'huile. On la transforme en chlorhydrate et se purifie par cristallisation dans l'alcool.

Ether méthylique de l'orthochlorobenzylecgonine. $C^{17}H^{20}Cl_2O^6 = C^{10}H^{16}O^3 \cdot CO \cdot C^{10}H^{14}$
 Ce corps se forme quand on chauffe à 100° pendant 3 heures, le chlorhydrate d'ecgonine méthylique avec 2 p. de chlorure d'ortho-chlorobenzyle.

H cristallise en petite aiguille jaunâtre d. 63.

Éther méthylique de la méτανitrobenzoylgonine, ou Méτανitrococaine.

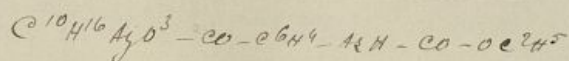
$C^{14}H^{20}N^{10}O^6 = C^{10}H^{16}N^3 - CO - C^6H^4 - N^2$. Ce produit pseud mainame par l'actif
d'un mélange des acide sulfurique et azotique sur la cocaïne.

Alfred v 76.

Éther méthylique de la méta-amino-benzylécgonine au Méta^{amino}-~~amino~~coraïne.

$C^{17}H^{22}N_2O^4 = C^{10}H^{16}NO^3 - CO - 26H^2 - 12H^2$. Au l'obtient par réduction de la mé-
linitococaine par le tain, et l'acide salicylique

La méthanaminococaine traitée par une solution saturée de chlorure
barbiturique d'éthyle, donne la méto-cocaine - méthane



Метакрессовая - $C^{18}H^{21}N_2O^5 = C^{10}H^{16}N_2O^3 - CO - C_6H^4.OH$. Метакрессовая

Carbactêz de Hácido deoben sul bi meto-amino-cocain.

Cinnamylcocaine. C'est plus communément, l'éther méthylique de la

cinnylylegonine : $C^{14}H^{23}AsO^4 = C_6H^{11}As / \begin{matrix} CH_2-CHO-CH=CH-CH_2-CHO \\ | \\ AsO^4.C_4H_3 \end{matrix}$

La cinnamylsaccharine existe dans les feuilles de toutes les variétés de
caca, mais surtout dans celle de Java; elle constitue la majeure
partie de ces derniers (Liebermann, Ber. D. Ch. 22, 2661)

Liebermann en a fait la synthèse partielle en faisant passer un courant de HCl gazeux dans une solution méthylénique de cinnamylbromo-
mine (Ber. D. Ch. 21, 3374)

Supersola faire cristallins dans le benzène sous une halogénine. Elle forme des prismes partant à 124° . Elle est lévogyre; en solution, chloroformique $\alpha_D = - 69.7$ à 15° .

Allocoinnamylcocaine. $C^{19}H^{23}K_2O^4$. On prépare l'absol^u d'allocoinnamylcogonine, en chauffant pendant 2 heures à 100° l'absol^u d'anhydride cinnamique avec une solution aqueuse d'ecgonine. L'allocoinnamylcogonine est dissoute dans l'absol^u méthylique, puis la solution d'acide chlorhydrique est -

Isatropylcocaines. Il y a trois isomères, marqués par les lettres γ , δ , etc.

Les isomères γ et δ correspondent à deux alcaloïdes naturels des feuilles de coca de Guayllo: l' α - et le β -truxilline.

La γ -isatropylcocaine ou α -truxilline, de formule $C^{19}H^{23}K_2O^4 + \frac{1}{2}H_2O$, même a été retirée en 1887 par Hesse d'une échantillon de Coca de la province de Truxillo (Pérou). Il l'appela d'abord cocamine, en lui attribuant la formule $C^{19}H^{23}K_2O^4$. L'année suivante, Liebermann marque que cette base était un mélange de deux alcaloïdes isomériques: l' α - et le β -truxilline. (Ber. D. Ch. 21, 2342)

L' α -truxilline a été reproduite synthétiquement en formant la solution méthylique de la γ -isatropylcocaine et l'actif, l'un causant la gaz chlorhydrique est -

La β -truxilline ou δ -isatropylcocaine $C^{19}H^{23}K_2O^4 + \frac{1}{2}H_2O$, existe aussi dans la coca. Liebermann et Dray (Ber. d. Ch. 22, 681) l'ont reproduite en méthyliant la δ -isatropylcogonine

Elle est soluble dans l'absol^u, le chloroforme, l'éther et le benzène.

Elle est térogyre et en solution aqueuse à 4%, le point de fusion de 23° [d_4^{20}] = $-29^\circ,3$.

Se chlorhydrate facilement en chloroplatinate et en chloroaurate.

anhydrococaïne. $C^{18}H^{23}NO^5 = CH_3O^2C^9H^{13}H_2O^3.Cu^2$. Elle se prépare par
 étherification par le gaz chlorhydrique de l'anhydrocogonine en solution
 méthyllique. (Liebmann. Ber. D. Ch. 22, 138)

II) Dérivés de l'éther éthylique de l'ecgonine - Le plus important est la
cocaéthylène, à cause de ses analogies de propriétés avec la cocaïne vraie
 Cocaéthylène. C'est l'analogue immédiatement supérieur de la cocaïne,
 qu'il obtient par d'abord par un procédé analogue à celui décrit par
 Merck pour la synthèse partielle de la cocaïne. On chauffe pendant 3 heures
 en tube scellé à 100° un mélange de benzoylécgonine, d'acétate éthylique
 et d'iodure d'éthyle (Ber. D. Ch. 18, 2954)

Lincoln l'obtient plus simplement en étherifiant au moyen
 du gaz chlorhydrique la benzoylécgonine en solution éthylique (Ber. D. Ch.
 21, 29).

La cocaéthylène cristallise en prismes fondant à 108°-109°.

Le chlorhydrate se combine avec l'oxone de platine, d'or et mercurique.

Les homologues supérieurs s'obtiennent facilement par le procédé
 de Lincoln.

II. Dérivés ne correspondant qu'à la fonction acide de l'ecgonine -

Par la fonction acide, l'ecgonine donne une amide et un nitrile comme

L'Ecgoninamide. $C^9H^{16}N_2O^2 = CH_3-N_2C^7H^{10}CO_2H^2$ Lincoln l'a obtenu en
 chauffant en tube scellé à 100° pendant 3 heures l'éther méthyllique
 de la l-ecgonine avec une solution alcoolique d'ammoniaque
 (Ber. D. Ch. 26, 963)

Elle cristallise dans l'alcool absolu en tablettes ou en prismes brillants, rhéculiques. Elle fond à 195°, et se sublime.

Elle est soluble dans l'éther, mais non dans l'acétone, ni le benzène. Traitée par le chlorure de benzoyle et la soude, elle donne le nitrile correspondant à la benzoylégonine.

Cette amide par son azote basique peut former un chlorhydrate $C^9H^{16}N^2O^2, HCl$, un bromhydrate et un iodhydrate.

Nitrile $C^9H^{16}N^2O = CH^3 \cdot N_2 \cdot C^8H^{11}O - CH_3$. On obtient ce nitrile en chauffant

l'amide précédente avec le chlorure de benzoyle seul pendant 2 heures à 100°.

Elle cristallise en aiguilles brillantes fondant à 145°.

Elle est facilement soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme et le benzène.

Elle se combine avec l'acide chlorhydrique; sa chlorhydrate cristallise.

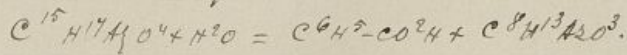
Dérivés de l'Egonine obtenus à l'aide des agents oxydants.

Suivant le caractère de l'agent oxydant employé et suivant les conditions de l'opération, on peut obtenir soit la nor-l-égonine, soit la tropinone, soit l'acide tropinique, soit l'acide égonique.

Nor-l-égonine $C^8H^{13}N^2O^3 = \begin{array}{c} CH_2 - CH - CH - COOH \\ | \quad | \quad | \\ CH_2 - CH - CH_2 \end{array}$ La nor-l-égonine ou acide cocarboxylique est la base secondaire correspondant à l'égonine; elle est encore acide et alcool. Elle dérive de l'égonine par simple remplacement du carboné à l'azote par un H.

On peut l'obtenir de deux façons différentes:

4° La benzoylscgonine soumise à l'oxydation par le permanganate en liqueur alcaline étendue, perd son carb. à l'azote et se transforme en acide cocoyl-benzoyl-oxycétique $C^{15}H^{17}O_4$. Ce dernier chauffé à 100° entube seule avec une solution concentrée de gaz chlorhydrique se dédoublant en nos.-l. scgonine et acide benzoïque



(Eidin. Ber. D. Ch. 21, 3031)

2° On peut encore l'obtenir directement de l'ecgonine qui par oxydation manganique donne immédiatement la nos.-l. scgonine. On verse 100cc d'une solution aqueuse de permanganate à 5% dans la solution de 6gr. de chlorhydrate d'ecgonine dans $\frac{1}{2}$ litre d'eau, chauffant un peu au bain-marie. Pour isoler la nouvelle base, on transforme le chlorhydrate en chloro-aurate, puis on précipite l'or à l'état de sel par l'hydrogène sulfuré. Le chlorhydrate restant est enfin débarrassé par l'oxyde d'argent qui met la base en liberté.

Les cristaux de la nos.-l. scgonine fondent à 233° .

Le chlorhydrate $C^9H^{13}O_3 \cdot HCl + H^2O$ donne un chloro-aurate $(C^9H^{13}O_3)HCl, AuCl^3 + 2H^2O$.

L'acide benzoyle $C^{15}H^{17}O_4 = H_2C^6H^5 \begin{matrix} \text{CH-COOH} \\ \text{CH-COOCH}^2\text{H} \end{matrix}$ n'est autre que l'acide cocoyl-benzoyl-oxycétique ou mieux la nos.-benzoylscgonine qui s'obtient, comme on l'a vu, par oxydation manganique de la benzoylscgonine. L'acide chlorhydrique entube seule à 100° transforme ce dérivé benzoyle en acide benzoïque et nos.-scgonine. - C'est un acide monobasique et une base secondaire.

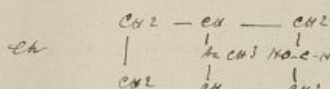
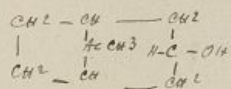
Comme base, il peut donner un chlorhydrate. Comme acide, il se peut être étherifié par les alcools méthylique, éthylique, propylique - L'éther méthylique = $C^{16}H^{19}O_4$ est la nor-cocaïne $\begin{array}{c} CH_3-CH-CH-CH_2CO_2CH_3 \\ | \quad | \quad | \\ CH_2-CH-CH_2 \end{array}$ et la nor-cocéthylène $C^{17}H^{21}O_4$.

D'une façon générale, on obtiendrait facilement tous les nor-dérivés correspondants aux dérivés propres de la cocaïne proprement dite. Les premiers ne diffèrent des seconds que par leur azote azoté = AN .

Exopinine. $C^8H^{13}O_3 = \begin{array}{c} CH_2-CH-CH_2 \\ | \quad | \quad | \\ CH_2-CH-CH_2 \end{array}$ La tropine est l'acétone correspondant de la fonction alcool secondaire de la tropine, $\begin{array}{c} CH_3-CH-CH_2 \\ | \quad | \quad | \\ CH_2-CH-CH_2 \end{array}$ c'est-à-dire à l'acétone déshydrogénée de la fonction-acide. La découverte est due à Willstätter (Ber. D. Ch. 29, 396) qui le premier, l'a isolée des produits provenant de l'oxydation de la tropine par l'acide chromique en solution acétique. Quelque temps après, Ciamicia et ses collaborateurs ont obtenu le même résultat (Ber. D. Ch. 29, 490). La formation de ce composé acétone, à partir de la tropine avait alors une grande importance, car elle démontrait que la tropine était alcool secondaire et non primaire comme le voulait alors Ladenburg.

Plus tard, en ayant de même un isomère de la tropine, la pseudotropine, produit du dédoublement de la tropacocaïne, alcaloïde acéminé de la feuille de coca, Willstätter obtenait la même acétone (Ber. D. Ch. 29, 947). Or, on avait jusqu'à là regardé la tropine et la pseudotropine comme étant des isomères de position, c.à.d. que l'on représentait l'un et l'autre par des formules qui différaient entre elles par la position

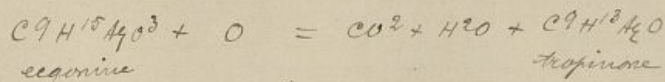
assignée à l'OH alcoolique. Mais la formation de la tropine seins-
 trait d'une façon inéputable que les deux isomères : tropine et pseudo-
 tropine avaient la même formule plane, et l'absence de pouvoir
 rotatoire prouve une même pour l'autre isomère. De là, pour l'inter-
 prétation de cette isomérie d'écarter d'interprétation géométrique des
 atomes dans l'espace, à la stéréochimie. Il fallait admettre entre ces
 deux bases, l'isomérie cis trans qui se peut mettre en évidence de la façon
 suivante :



La tropine vraie produite à partir de l'atropine est la moins stable,
 car soumise à l'ébullition, avec une solution aqueuse de potasse, elle
 se transforme en l'autre isomère, la pseudo-tropine.

C'est là une première relation entre les alcaloïdes du groupe de
 l'atropine et ceux du groupe de la cocaïne, puisque de la tropine de
 l'atropine, on peut passer à la pseudotropine de la tropacocaïne et que
 de plus, ces deux isomères se décomposent dans la même tropine. Même, la
 tropine ainsi obtenue permet l'écarter inverse, c'est-à-dire le passage
 à l'une ou à l'autre forme. Hydrogénée par les procédés ordinaires, la tropi-
 none se transforme en effet en pseudotropine, l'isomère stable. Mais il
 n'y a qu'un seul procédé récemment découvert par Willstätter (Ber. d. Ch. 33, 1170)
 qui permette d'obtenir la tropine vraie à partir de la tropinone. C'est
 par l'emploi de l'acide iodhydrique en solution concentrée et de la poudre
 fine. On pourrait déjà conclure de ces faits à une grande analogie de
 structure entre l'atropine et un alcaloïde vrais de la cocaïne. Mais

cette analogie s'étend aussi à la cocaïne elle-même. Lieffer, Willstätter et Müller (Ber. D. Ch. 31, 2689) ont obtenu la tropinone en oxydant l'ecgonine au moyen de l'acide chromique : dans cette réaction, l'ecgonine perd la fonction acide, ce qui provoque un départ de CO_2 .

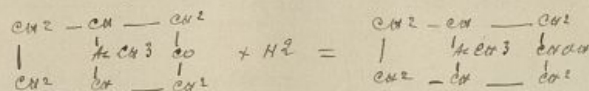


Propriétés physiques. La tropinone est obtenue cristallisée de sa solution et chimiques.

brillante dans la ligroïne. Elle fond à $41^\circ\text{H}_2\text{O}$ et bout à $224-225^\circ$. Elle est soluble dans l'eau et dans l'alcool, difficilement dans la ligroïne.

Elle réduit l'azotate d'argent ammoniacal, avec formation d'un miroir métallique, ce qui la différencie de la tropine.

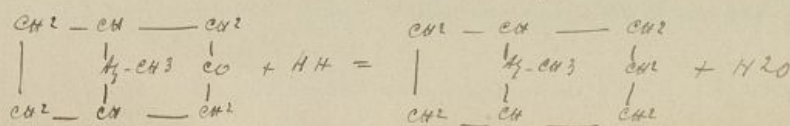
Soumise à l'hydrogénation, elle se comporte d'une manière variable; la l'amarque de cadmium, le magnésium en présence d'acide chlorhydrique la tropinone se transforme en pseudotropine;



Si on fait la réduction avec l'amarque de cadmium d'une grande quantité de tropinone, on observe la formation d'un composé $\text{C}^{16}\text{H}^{28}\text{N}_4\text{O}_2$ que

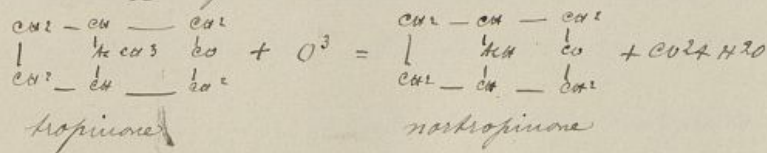
Willstätter (Ber. D. Ch. 31, 1678) et Sjöberg regardent comme la pinacone de la tropinone, c'est-à-dire $\text{CH}_3 - \text{N} - \text{C}_6\text{H}^{10} = \text{CON} - \text{CON} = \text{C}_6\text{H}^{10} - \text{N} - \text{CH}_3$.

Soumise à la réduction au moyen de l'acide chlorhydrique et de la poudre de zinc, la tropinone se transforme en tropine mais par fixation de 2H , comme plus haut; si la réaction est faite à basse température. Si on opère vers $+60^\circ$, la réduction va plus loin, l'oxygène acétanique est remplacé par 2H et on obtient de l'hydrotropidine autropane $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3$.



(Willstätter et Zglauer, Ber. D. Ch. 33, 1170).

L'amine d'actig oxydant du permanganate de potassium, la tropine se transforme en notropinone, base secondaire (Willstätter Ber. D. Ch. 24, 1575) de formule $C^7H^{11}NO$.



La même acétone-base se forme d'ailleurs quand on traite par l'acide chromique la troginine, qui est, en somme, que la not-tropine: cette troginine est du même ordre que celle qui se rapporte à la tropine même.

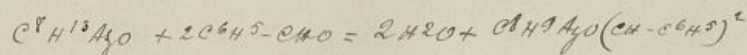
L'acide chromique, oxydant la tropinone, fournit un acide tétracique, $C^8H^{13}NO^4$, l'acide tropinique.

Le brome réagit sur la tropinone, provoque le départ de 4(HBr) et donne la tétrabromotropinone, dérivé tétrasubstitué: $C^8H^4Br^4NO$. Ce corps est partiellement saturé par l'acide asotique, et il reste un corps $C^8H^2Br^3N$, que Willstätter regarde comme une trihromopropidine (Ber. D. Ch. 24, 2228).

Dans la formule aduise pour la tropinone, la chaîne acétone, qui comporte le groupement $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$. Or, on constate que pour les autres ^{no}alcools, dans la formule desquelles on aduise ce groupement, certaines réactions soit de substitution, soit de condensation, s'expliquent d'une façon simple, si on fait entrer en jeu les 2(CH₃) attachés au CO. Il en est de même pour la tropinone: elle se transforme, par substitution et hydrogène, des sels acides mélangés aux bases et elle se combine très facilement, avec élimination d'eau, avec

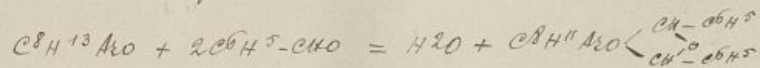
certaines corps tels que les aldéhydes, l'éther formique, l'éther oxalique, l'acide azotique, le dibenzobenzène.

Sous l'influence de l'acide chlorhydrique, la propinone s'unit à deux molécules d'aldéhyde benzique pour donner la dibenzalpropinone:

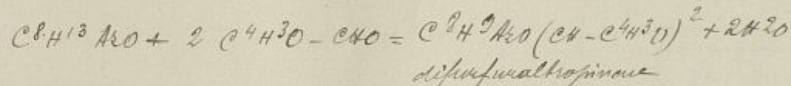


de la même façon que l'on obtient la dibenzalcyclopentanone et la dibenzalsubéroïne.

L'on fait la condensation en présence de méthylate de sodium privé d'alcool, on obtient, outre le dérivé déjà cité, un produit accessoire $\text{C}^{23}\text{H}^{22}\text{AsO}^2$ résultant de la combinaison de 2 molécules d'aldéhyde benzique avec une seule de propinone; il y a élimination d'une seule molécule d'eau

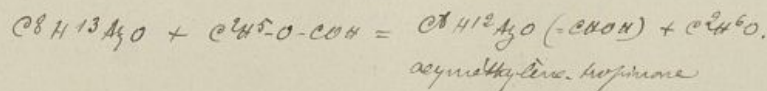


Le méthylate de sodium privé d'alcool provoque de même la condensation d'une molécule de propinone avec 2 molécules de furfural:

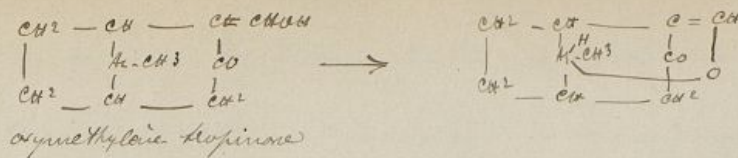


le produit obtenu est de la même nature que la difurfural-acétone (Willstätter. Ber. D. Ch. 30, 679).

L'éther formique, en présence de sodium ou de méthylate de sodium s'unit à la propinone: le produit formé, bien cristallisé, répond à la formule d'une oxyméthylène-propinone

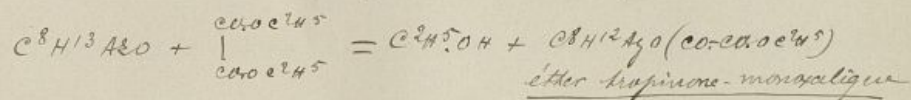


Il se compose forcément, une réaction menée, malgré son azote basique, on peut regarder le reste oxyméthylénique et l'azote comme étant reliés ensemble par une liaison en quelque sorte covalente:

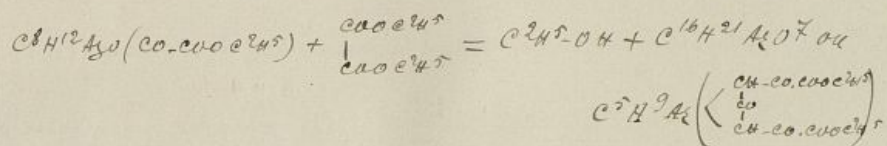


L'éther acétique donne de même l'acétyltropinone, amido-acétone ou réaction basique (Willstätter et Splaner, Ber. D. Ch. 33, 359).

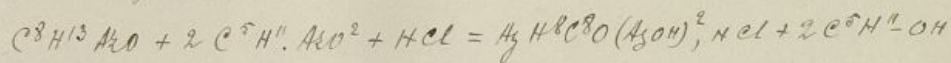
L'éther oxalique réagit de façon identique sur la tropinone, mais on peut isoler deux dérivés successifs. La présence du méthylate de sodium, une seule molécule d'éther oxalique s'unit à la tropinone



puis il ya union d'une deuxième molécule d'éther oxalique à ce premier terme de la réaction et on obtient l'éther tropinone-dioxalique



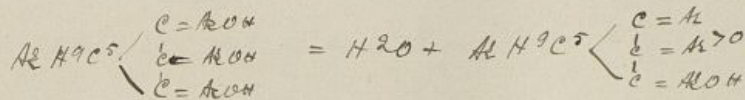
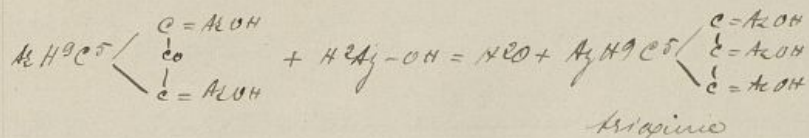
Le nitrite d'amyle s'unit à basse température à la tropinone en présence d'acide chlorhydrique, en solution dans l'acide acétique cristallisable; il se forme le chlorhydrate de la diisonitrosotropinone



La diisonitrosotropinone cristallisée, elle donne une solution jaune rouge dans les alcalis étendus, jaune brun dans les acides concentrés; elle peut donner deux sels d'argent, un primaire $\text{C}^8\text{H}^{10}\text{AzO}_3\text{Ag}$, dans lequel l'acidité du groupe NOH restant libre compense la basicité de l'azote, et un sel secondaire $\text{C}^8\text{H}_9\text{AzO}(\text{AzOAg})^2$.

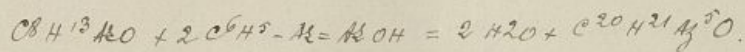
D'après la formule qui lui est attribuée, $\text{AzH}^8\text{C}^8\text{O} \begin{array}{c} \text{C}=\text{AzOH} \\ | \\ \text{CO} \\ | \\ \text{C}=\text{AzOH} \end{array}$, la diisonitrosotropinone se comporte comme la diimine d'une dicétone qui serait $\text{AzH}^8\text{C}^8\text{O} \begin{array}{c} \text{CO} \\ | \\ \text{CO} \\ | \\ \text{CO} \end{array}$, mais la composition élémentaire ne peut

passée régénérée. La lépine traitée par l'hydroxylamine donne une lépine instable qui perd de l'eau en donnant un anhydride interne

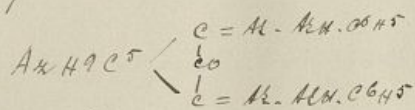


Cet anhydride se rapprocherait des fumigènes.

Le diazobenzène combine avec la tropinone, en solution acétique, pour donner l'acétate d'un corps $\text{C}^{20}\text{H}^{21}\text{N}_3\text{O}$.



Ce corps est la diphenylhydrazine correspondant à la lépine mentionnée plus haut

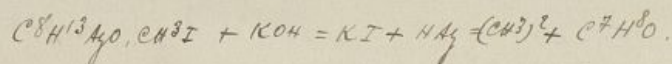


(Willstätter, Ber. D. Ch. 30, 2679)

Iodométhylation de la tropinone. Par la réaction basique, la tropinone réagit fortement avec l'iode de méthyle pour donner un iodométhylate $\text{C}^8\text{H}^{13}\text{N}_3\text{O}$, CH_3I en pyramides fondant à $133-134^\circ$ (Willstätter, Ber. D. Ch. 29, 401)

Très peu soluble dans l'alcool chaud, peu soluble dans l'eau chaude, peu soluble dans l'éther.

Cet iodométhylate soumis à l'action des alcalis se décompose facilement; il y a mise en liberté de diméthylamine et d'un corps $\text{C}^7\text{H}^8\text{O}$ considéré comme aldéhyde dihydrobenzoïque



La propinone se combine avec une base forte; la chlorhydrate $C_8H^{13}NO, HCl$ fus à $155-156^\circ$. Elle forme un chloroplatinate et un chloraurate. Elle donne encore un picrate en aiguilles jaunes brillantes.

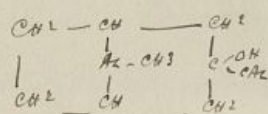
La propinone fournit avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en solution alcoolique additionnée d'un peu d'acide de zinc une oxime fondant à $111-112^\circ$, soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme. Elle donne un chlorhydrate et un isobutylate.

La phénylhydrazine se combine aussi à la propinone: elle forme une hydrazone cristallisée.

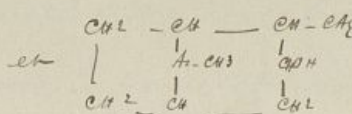
Par la réaction rétrograde, la propinone se condense avec l'acide cyanhydrique pour former un nitrile alcool tertiary $C_9H^{14}N_2O$ ou $C_8H^{13}N_2(=C^{\text{OH}}_{\text{CH}_3})$. Pour faire la réaction, on verse goutte à goutte une solution d'une molécule de cyanure de potassium dans une solution concentrée d'une molécule de chlorhydrate de propinone (Willstätter. Ber. D. Ch. 29, 1577).

Cette cyanhydrine obtenue cristallise en larges prismes fondant à 145° avec décomposition en acide cyanhydrique et propinone. Elle est presque insoluble dans le benzène froid.

Ce corp., obtenu par Willstätter est un isomère du nitrile de l'ecgonine: il en diffère par la situation respective de l'OH et du CH_3 qui dans la cyanhydrine sont attachés au même atome de carbone, tandis que dans l'ecgonine ils le sont, au contraire, en se trouvant l'un par rapport à l'autre:



Cyanhydrine



Nitrile de l'ecgonine

Le cyanhydrine de la tropinone est saponifiée par ébullition avec l'acide chlorhydrique concentré; le C_7H_7 se transforme en $-\text{CO}_2\text{H}$. Il s'en obtient ainsi un acide alcoolé, isomère de l'ecgonine: celui-ci donne le nom d' α -ecgonine.

α -ecgonine. Elle répond à la formule $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{KO}^3, \text{H}_2\text{O}$. Pour la préparer, on fait passer jusqu'à saturation du gaz chlorhydrique sec, dans une solution de tropinone - cyanhydrine dans 8 p. de solution chlorhydrique à 33%, maintenue à 0° , puis on laisse en contact pendant 4 jours.

(Müllstätter. Ber. D. Ch. 29, 2220). On évapore ensuite à sec, puis, après avoir ajouté de l'alcool méthylique, on fait passer l'acide chlorhydrique en chauffant pendant une heure. On laisse pendant 24 heures en contact, puis on concentre. On traite ensuite par l'eau, on sature par le carbonate de potassium et épuise à l'éther. L'éther méthylique résiduel est évaporé, et l'éther est décomposé par ébullition avec l'eau.

Par évaporation de la solution aqueuse, on précipite par l'alcool, l' α -ecgonine cristallise avec $\frac{1}{2}(\text{H}_2\text{O})$. Elle fond à 70° en se décomposant. Elle est insoluble dans l'éther, peu dans l'alcool.

Chauffée avec l'eau elle dégage de l'eau, elle perd de l'anhydride carbonique - l'acide sulfurique provoque un dégagement d'oxyde de carbone.

Par sa réaction acide, l' α -ecgonine peut donner un éther méthylique, $\text{C}^{10}\text{H}^{14}\text{O}^3$. Cet éther donne facilement un isométhylate: ce dernier, saponifié par l'acide chlorhydrique ou la lessive de soude, donne l'isométhylate de l' α -ecgonine. Ce dernier isométhylate est dans

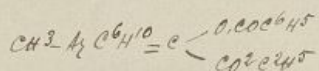
parfaitement stable vis-à-vis des alcalis, ce qui le distingue essentiellement des isométhylates d'ecgonine et d'anhydro-ecgonine, et plus encore de ceux de la tropidine et de la tropine (Willstätter, Ber. D. Ch. 29, 2374)

En chauffant pendant 2 heures à 100°, l'α-ecgonine avec l'anhydride benzoïque, on obtient l'α-benzoyl-ecgonine $C^{16}H^{19}N_2O^4$,
 $= CH_2 - N_2 C^6H^{10} = C \begin{matrix} O.COC^6H^5 \\ CO^2H \end{matrix} + \frac{1}{2} H_2O$

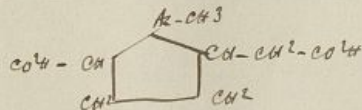
α-cocaïne. $C^{17}H^{21}N_2O^4 = CH_2 - N_2 - C^6H^{10} = C \begin{matrix} O.COC^6H^5 \\ CO^2CH_3 \end{matrix}$. Le chlorhydrate prend naissance quand on chauffe avec le chlorure de benzoyle une solution benzoïque de l'éther méthylique de l'α-ecgonine.

Il est dépourvu de propriétés anesthésiques.

Par un procédé analogue, on peut préparer l'α-cocathylène



Acide Tropinique. $C^8H^{13}N_2O^4$. Willstätter lui attribue la formule



Cet acide tétrabasique, qui se forme dans l'oxydation de la tropine, comme dans celle de l'ecgonine, apporte une confirmation de plus aux relations qui unissent les groupes correspondants d'alcaloïdes.

L'acide tropinique prend naissance quand on oxyde par un sel de soufre l'acide chromique soit la tropine (Sterling, Ann. 266, 348), soit la pseudo-tropine (Liebmann, Ber. D. Ch. 24, 2887), soit la d-ecgonine (Liebmann, Ber. D. Ch. 23, 2919; 24, 607), soit la dihydroxypropylène, alcool biatomique obtenu par Liebmach Fiedor en traitant la tropidine à l'aide du permanganate en solution diluée. Le

même temps que l'acide tropinique, l'ecgonine donne dans ces conditions un acide monotropique, résidu de la destruction d'une partie de la matière, l'acide ecgonique $C^8H^{11}O^3$.

Mais les acides tropiniques obtenus, d'une part, avec la tropine et le tétrahydrocannabinol, d'autre part à partir de l'ecgonine, ne sont pas identiques en tous points : celui de la tropine est, en effet, optiquement inactif, tandis que celui de l'ecgonine est dextrogyre. Pour une solution de 1g. dans 13,5 cc d'eau, on a $[\alpha_D] = +14,8$.

L'acide tropinique forme de petites aiguilles fondant avec décoloration à 235°, d'après Liebermann, à 245°, d'après Willstätter. Vers 230°, il se sépare d'anhydride carbonique -

Il est facilement soluble dans l'eau, moins dans l'alcool, et soluble dans l'éther et le benzène.

Par distillation sèche avec la chaux, l'acide tropinique se décompose en ammoniac et le haut form, d'après Feilberg en 4-méthylpipéridine à 200°, sous l'influence de l'acide isothydrique et du phosphore rouge, on obtient de la pipéridine C^5H^{10} (Clausen, et Litter. Ber. D. Ch. 29, 1217).

L'acide tropinique forme fortement des sels et des esters.

Sels. Sels de calcium $(C^8H^{12}O^3)_2Ca$ et de baryum $(C^8H^{12}O^3)_2Ba$ de l'acide tropinique carboniques ont regardés comme monotropiques; il aurait-tu un liaisons tétraïques entre un cois de la pyote.

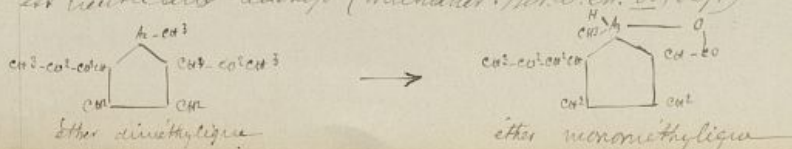
L'acide tropinique se combine avec le tétrahydrocannabinol, dans un sel de cuivre $C^8H^{12}O^3Cu, H_2O$.

Éther. L'éther monométhylé de l'acide tropique : $C_9H_{15}O_2 = C_8H_{12}O_2 + CH_3$ se prépare en faisant réagir l'iodométhylate de l'éther diméthylé avec sel d'argent de la solution neutre obtenue, on précipite par l'addition d'acide chlorhydrique le sel $C_8H_{12}O_2 + HCl, AgCl$, soluble dans l'eau chaude et fondant vers 182° .

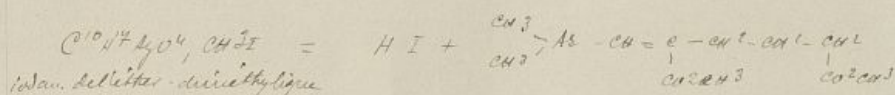
L'éther diméthylé de l'acide tropique : $C_{10}H_{18}O_2 = C_8H_{12}O_2 + 2CH_3$ se prépare en faisant passer de l'acide chlorhydrique dans la solution méthylée de l'acide tropique. L'alcool en éraporé, le résidu neutralisé par le carbonate de potassium, puis on épuise à l'éther. Ce dernier en éraporé et le produit sirupeux obtenu redissout dans l'eau en précipité à l'état de précipité.

L'éther diméthylé de l'acide tropique est un composé peu basique ; il se combine cependant, mais par addition seule, avec l'acide de méthyle, ce qui ne fait pas l'acide pur. L'iodométhylate obtenu cristallise dans l'alcool en aiguilles ou en lamelles. Point vers $176-177^\circ$ avec décoloration (Willstätter).

Lorsqu'on traite avec l'argent, cet iodométhylate se transforme en chlorométhylate, qui se convertit facilement en chlorure d'or ; l'oxyde d'argent, en présence d'eau, ne le transforme pas en méthylhypothate, il y a saponification d'une fraction d'éther et le CO_2 rend soluble le produit, il se convertit en l'oxyde par une réaction bétainique, car la solution du produit obtenue est neutre aux réactifs (Willstätter. Ber. D. Ch. 28, 3241).

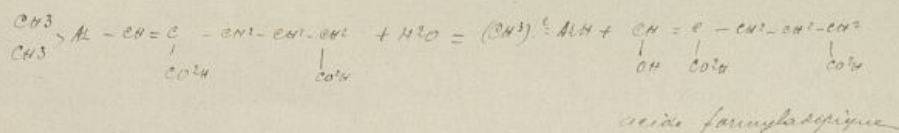


Carbocimement d'égale part, comme on le verra, pour l'opium et l'acétate de morphine, l'iodométhylate de l'éther diméthyligène et l'acide propionique. Il conduit tout ce fait, comme la pipéridine, grand ale saumure, à la méthode d'Hofmann. Les solutions aqueuses d'alcalis caustiques ou sels carbonates, le doublent en effet, l'iodométhylate en acide isothyligène et en éther diméthyligène d'un nouvel acide : l'acide méthylpropionique.

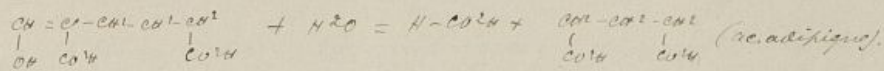


Cette formule, la première attribuée par Willstätter à un nouvel acide, était admise par analogie avec celle de la diméthylpipéridine d'Hofmann. $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{Al} - \text{CH}^2 - \text{CH}^1 - \text{CH}^2 - \text{CH} = \text{CH}^3$. Cet acide est tétrabasique, non saturé ven d'un dipermanganate et son agate est tertiaire : $-(\text{CH}_3)_2$: il peut le voir être comme l'acide diméthylpipéridine - tétrabasique.

Ces considérations amènent tout d'abord par Willstätter étant basé sur la décomposition faite par l'éther diméthyligène cet acide quand on le fait avec de la potasse : dans ces conditions, la formation de diméthylamine, d'acide formique et d'un acide tétrabasique saturé $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$ ou $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$ paraît identique à l'acide isothyligène normal $\text{CO}_2\text{H}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$. L'iodométhylate de l'éther diméthyligène de l'acide propionique est aussi susceptible de subir cette décomposition. Ainsi comme Willstätter interprète cette réaction : dans une première phase, il y aurait en hydratation de l'éther diméthyligène de l'acide méthylpropionique, la formation d'un acide formylpropionique.



puis est acide formylatipique aurais la chaîne carbonée rangue à l'extrémité
du double liaison, et par fixation d'eau il se formerait des acides formique et adipique.



Mais les nouvelles résultats acquis depuis par Willstätter d'un autre côté
cette manière de voir - L'effet diméthylé de l'acide méthylchlopique peut
en effet subir l'indanéthylate au deuxième degré par un tétraque et
tertiaire, j'ai pu fixer une molécule d'isobutyle de méthyle pour donner un isob.
méthylate $\text{C}^{14}\text{H}^{24}\text{O}^7\text{CH}_3$ fondant à 121-122°. L'acide fait bouillir et se décompose
avec une volatilité de l'acide au $\frac{1}{5}$, il se dégage la triméthylamine
et se peut être un acide tétraque ne possédant $\text{C}^7\text{H}^{10}\text{O}^4$ une partie, à l'autre,
se l'indanéthylate se décompose par simple perte d'isobutyle de méthyle en régénérant
sans l'effet diméthylé primitif.

L'acide tétraque $\text{C}^7\text{H}^{10}\text{O}^4$ peut passer à l'acide par oxydation; la formule doit
donc posséder deux liaisons éthyléniques, et à cause de l'analogie de la
formation, d'une part, elle se compose d'autre part, avec celles du piperidine
Willstätter lui a donné le nom d'acide pipéridine-dicarbanique; la tétraque
a été établie par l'analyse. Cet acide ne saturé est aux difficultés d'hydrogène
complètement. L'acide après d'oxydation avec un grain d'or d'amalgam
de sodium, et en prenant par l'acide carbonique la bande d'acide
qu'elle forme, l'acide pipéridine-dicarbanique ne prend que H^4 ; j'ai pu obtenir un
acide non saturé $\text{C}^7\text{H}^{10}\text{O}^4$, homologue de l'acide hydromucique.

Si on laisse l'acide devenir alcalin, on obtient un autre acide
non saturé $\text{C}^7\text{H}^{10}\text{O}^4$, et un acide tétraque saturé $\text{C}^7\text{H}^{12}\text{O}^4$ (F. 105-106°)
identique de tous points à l'acide pimélique normal. Il résultait

que la chaîne carbonée de l'acide pipéryléo-carbonique soit ramifiée.

Willstätter admet $\text{CO}_2\text{H} - \underset{\alpha}{\text{CH}} = \underset{\beta}{\text{CH}} - \underset{\gamma}{\text{CH}} = \underset{\delta}{\text{CH}} - \text{CH}^1 - \text{CO}_2\text{H}$; en liqueur neutre,

la double liaison $\alpha-\beta$ seule disparaîtrait dans l'hydrogénation; en liqueur alcaline,

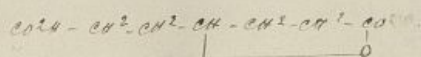
la seconde $\gamma-\delta$ disparaissant donnerait lieu à ~~un~~ l'autre produit tétrahydrogéné,

d'abord, puis à l'acide pimélique complètement saturé.

L'acide pipéryléo-carbonique, soumis à l'action de l'acide iodhydrique conduit à un acide $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4$ se comportant de même; il est saturé, monobasique au titrage, ce qui conduit à le regarder comme ^{étant} un acide basique.

Il représente la lactone γ -oxygénée. La transformation

serait: $\text{CO}_2\text{H} - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}^1 - \text{CO}_2\text{H} \rightarrow \text{CO}_2\text{H} - \text{CH}^1 - \text{CH}^2 - \text{CH}^1 - \text{CH}^2 - \text{CH}^1 - \text{CO}_2\text{H}$



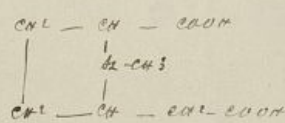
Lactone γ -oxygénée

Acide ecgonique $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Cet acide se forme en même temps que l'acide tropinique, quand on oxyde l'écgonine par l'acide chromique en solution sulfurique.

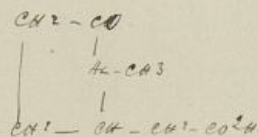
Ses cristaux fondent à $117-118^\circ$; il est dextrogyre.

Spermanapicrate ne l'attaque pas à froid.

Un certain nombre de faits ont conduit récemment Willstätter et Bode (Ber. D. Ch. 34, 619) à le caractériser comme se formant de la façon suivante à partir de l'acide tropinique:



acide tropinique



acide ecgonique

Déshydratation de l'Egonine - Anhydro-egonine et ses dérivés -

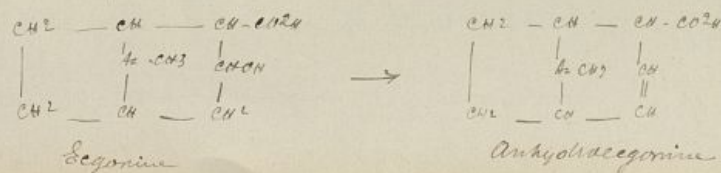
Anhydroegonine $C_9H^{13}NO^3$. Merck a obtenu pour la première fois l'egonine en chauffant à 100° l'egonine avec le pentaoxyde de phosphore (Ber. D. Ch. 19, 2003).

On la prépare plus facilement, suivant Einhorn (Ber. D. Ch. 20, 1321) en chauffant à 100° le chlorhydrate d'egonine avec l'acétate de phosphore. Le produit est ensuite versé dans l'eau, puis on précipite la solution par une solution d'iodure d'acide iodhydrique : le précipité subit une période d'anhydroegonine, d'un bleu violet, insoluble dans l'eau et très stable. On le recueille, on le met en suspension dans l'eau, et on distille dans un courant de vapeur d'eau qui entraîne l'iodure en excès : il reste l'isohydrate d'anhydroegonine que l'on décompose par l'acide d'argent.

L'anhydroegonine se forme encore, quand on chauffe pendant 8 heures à 140° la cocaine avec une solution acétique de gaz chlorhydrique (Einhorn, Ber. D. Ch. 23, 303).

L'anhydroegonine se pose de sa solution dans un mélange d'alcool méthylique et d'éther en cristaux fondant à 33° . Elle est beaucoup plus soluble dans l'alcool que l'egonine ; elle est parfaitement soluble dans l'eau, presque insoluble dans le chloroforme, l'éther et le benzène.

Les schémas suivants interprètent la formation de l'anhydroegonine à partir de l'egonine :



Il y a une transformation du chaînon $-COHCH_2-$ en $-CO-CH-$. La présence de la liaison éthylénique est démontrée par certaines réactions.

L'anhydrocegonine fixe directement deux atomes de brome. Le chlorhydrate chauffé en tube scellé avec du brome donne le chlorhydrate du dichlorure d'anhydrocegonine. $C_{11}H_{13}Br_2O^2$, HBr. Ce composé cristallise dans l'alcool absolu en prismes fondant à $113^\circ-114^\circ$.

L'acide brachydrigue lui-même peut se fixer sur la liaison éthylénique de l'anhydrocegonine; il faut chauffer les 2 corps en tube scellé à 100° . On obtient ainsi le bromhydrate de l'hydrobromure d'anhydrocegonine.

$C_{11}H_{14}BrO^2$, HBr. Ce corps forme des cristaux prismatiques qui fondent à 250° en se décomposant (Schonberg et Simpson, Ber. D. Ch. 23, 1898).

L'anhydrocegonine peut encore fixer 2(OH). L'acide chlorhydrate traité en solution aqueuse étendue par une solution faiblement alcaline de permanganate donne la dihydroxyanhydrocegonine. $C_{11}H_{16}O_4(OH)^2$. En solution fortement alcaline, le permanganate transforme l'anhydrocegonine en acide cocainylglycolique qui est la nat. anhydrocegonine. $4H_2, C_{11}H_{14}O_4$; l'acide azotique agit de même à froid; à chaud, il forme l'acide succinique (Simpson, Ber. D. Ch. 21, 48, 3043).

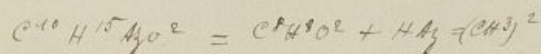
Chauffée avec l'eau sous pression, l'anhydrocegonine se transforme en hydrocarbure. ne s'unit ni à l'acide chlorhydrique à 100° déterminant de même le départ de méthylamine, mais il se forme en même temps C_7H_{13} qui n'est autre que la naphtaline, produit de l'éthylisation de la naphtaline (Simpson, Ber. D. Ch. 23, 1319). L'anhydrocegonine n'est donc en somme que l'acide naphtalène-carbonique.

Le chlorhydrate d'anhydracgonine distillé sur la poutre de zinc donne de la pyridine.

Le chlorhydrate du dichlorure d'anhydracgonine s'obtient en faisant agir à 100° le brome sur le chlorhydrate d'ecgonine. Il fond à 173-176° et a pour formule $C^{19}H^{13}Br^2H_2O^2$, HCl . Le carbonate de soude ou la soude le décompose en α-brano anhydracgonine $C^{19}H^{12}BrH_2O^2$, HCl et températures plus élevées, il se forme de la dihydrobenzaldehyde C^8H^8O et un corps C^8H^{10} : le méthyltetrahydropyridylacétyle, et de la méthylamine.

L'anhydracgonine donne facilement des éthers. Sur éther éthylique $C^{11}H^{17}H_2O^2 = H_2C-CH_2-CH_2 \begin{smallmatrix} CH_2-CH_2CH_3 \\ CH_2 \\ CH_2 \end{smallmatrix}$ se forme quand on fait passer le chlorhydrate de dans une solution alcoolique de l'hydrate d'anhydracgonine (Sinhorn. Ber. d. Ch. 20, 1225). Le chlorhydrate fond à 243-244°.

Cet éther se combine facilement à l'iode de méthyle pour former un isométhylate $C^{11}H^{17}H_2O^2, CH_3I$ fondant à 77°. Cet isométhylate est décomposé par l'oxyde d'argent en présence de l'eau; il perd une molécule d'iode de méthyle en fournissant un produit isomérique de l'éther méthylé de l'anhydracgonine : ce corps possède une liaison tétraéthylique. Ce nouveau composé soumis à l'action d'une solution chaude de soude de carbonate de soude, fournit de la diméthylamine chlorée et laisse un acide isomère des acides tétriques $C^8H^8O^2$.



L'acide $C^8H^8O^2$ d'abord regardé par Sinkow et Willstätter comme étant un acide paraneéthylène dihydrobenzoïque, est maintenant

L'réduction ménagée fournit les acides non saturés $C_8H_{12}O_2$, et enfin, au moyen de l'alcool et du sodium, on obtient un acide tétrahydrogéné $C_8H_{16}O_2$. L'acide $C_8H_{16}O_2$ obtenu d'abord par Liebmans, et Sakara fond à 32° et se volatilise à $129-130^\circ$. Il est identique à un acide déjà décrit antérieurement par Liebmans, et Friedländer (Ber. D. Ch. 26, 1892) dans la décomposition des isométhylates des éthers de la lécithine d'œuf. Gollmer fond à 55° et se volatilise à $101-102^\circ$. Réduits par le sodium en solution alcoholique, ces deux acides se transforment en même acide tétrahydrogéné.

Les acides fondent pendant 10 heures à l'ébullition avec une solution aqueuse alcaline. L'acide de Liebmans et Sakara, il se transforme en grande partie, en l'isomère de Liebmans et Friedländer, et s'en prolonge beaucoup cette action des alcalis, on arrive finalement à un troisième isomère qui est liquide et dont l'acide fond à 90° (Liebmans et Miltzstätter, Ber. D. Ch. 24, 1891).

Ces faits, difficiles à interpréter au moyen des formules primitivement admises, ont provoqué de nouvelles recherches de la part de Miltzstätter: tout d'abord, il admettait pour ces acides un noyau benzénique tétrahydrogéné et dans les deux cas en position para auraient été reliés par un $-CH_2-$, ensuite, ayant reconnu dans leur produit d'hydrogénation complète un acide dérivé de l'éthylcyclohexane, il les considérait comme contenant un noyau pentacarbané non complètement hydrogéné. Ce n'est que tout récemment que les travaux de Buchner ont fait connaître trois acides synthétiques de bases voisines semblables à ceux décrits de la cocaïne. Leur mode de formation leur faisait attribuer sans aucune similitude une formule à noyau heptacarbané. Ils dérivent des

acides cycloheptatriène-carboniques. C'était le premier pas ^{dans} vers
la voie synthétique. L'œuvre instaurée, en partant d'autres considérations,
Mills était arrivée à carbure de septième d'un noyau heptacarboné dans
l'ecgonine. Ces faits instituaient la méthode de synthèse d'écgonine: le schéma
sans déjà féculentables.

Dérivés de l'antihydroecgonine.

Hydroecgonidine. $C_9H^{15}O_3$. C'est le produit qui résulte de la
fixation de 2H sur la liaison éthylénique de l'antihydroecgonine. Elle
a été obtenue par Mills (Ber. D. Ch. 35, 702) en réduisant l'antihydro-
ecgonine par le sodium et l'alcool amylique bouillant.

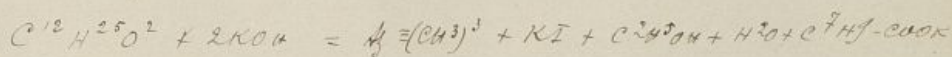
Vis-à-vis du permanganate, elle se comporte comme un composé
saturé.

Par la fonction acide, elle peut donner un éther éthylé; et cet éther,
 $CO_2H \cdot C_9H^{14} \cdot CO_2C_2H_5$, en tant que base tertiaire peut fixer l'iode de
méthyle pour donner un iodométhylation cristallin: $CO_2H \cdot C_9H^{14} \cdot CO_2C_2H_5$

Cet iodométhylation se décompose quand on chauffe et s'effondre avec
une lessive alcaline; la décomposition est analogue à celle subie dans les
mêmes conditions par la pipéridine. Il y a mise en liberté d'acide iodhy-
drique et formation de l'éther éthylé de la méthylhydroecgonidine; cette
dernière est une base tertiaire cristalline, mais contrairement à l'hydro-
ecgonidine, instable vis-à-vis du permanganate en solution sulfurique,
ce qui conduit à supposer dans sa formule l'existence d'une double liaison.

L'éther méthylé de la méthylhydroecgonidine $C_{10}H^{17} \cdot C_2H_5 \cdot CO_2C_2H_5$
ainsi obtenu, fixe à nouveau une molécule d'iode de méthyle

pour former une iode d'ammonium quaternaire. Ce dernier est plus stable que le précédent; il est attaqué seulement par les solutions alcalines concentrées et se décompose alors en triméthylamine et en un acide mono-basique non azoté $C^9H^{10}O^2$.



L'acide régénéré de la sel de potassium, est un solide cristallisé et plus stable de 24 que les acide paraméthylène-hydrobenzoïque d'Inghel et Willstätter; il correspond à l'hydrotropilidène obtenu par une suite analogue de réactions à partir de l'hydrotropiline: c'est donc un acide hydrotropilidène carbonique $C^8H^7-CO^2H$.

Cet acide fixe 4 Br par addition, en donnant un produit cristallin qui ne réduit pas le permanganate; il appartient aussi au groupe du cycloheptane et en sera peu loin, qu'il corresponde à l'un des acides cycloheptadiène-carboniques.

Dioxyanhydroecgonine $C^9H^{15}NO^4$. C'est l'alcool binucléique résultant de la fixation de 2 (OH) sur la liaison éthylénique de l'anhydroecgonine. On maintient en contact pendant 3 heures le chlorhydrate d'ecgonine avec une solution de permanganate à 1%. On sépare le bichromate de manganèse par filtration, on concerte, neutralise par l'acide chlorhydrique, puis on additionne l'alcool. Le sel formé est décanté par le carbonate de baryte. La petite quantité en surs est épuisée à l'alcool méthylique (Cinbaum et Kassar. Ber. D. Ch. 25, 1393).

Les cristaux fondent vers 280°.

Elles s'hydrolyse par l'alcool méthylique en donnant $C^{10}H^{17}NO^4$ pendant

à 135° et que le chlorure de benzyle transforme en l'écové dibenzyle.

Ecgonine et Cocaïne droites.

La d-cocaïne se forme en petite quantité, dans la préparation de la cocaïne par étherification de l'ecgonine brute (Leibermann et Giesl) (Ber. D. Ch. 23, 508, 926). Leibermann et Giesl en avaient conclu que la feuille de coca renferme une faible proportion de la modification droite de l'écové. Mais cette conclusion n'est pas nécessaire, car il est possible qu'une partie de l'ecgonine gauche subisse une interversion pendant sa transformation en cocaïne et fournisse ainsi l'alkaloïde d'écové.

Einhorn, et Marquardt (Ber. D. Ch. 23, 473, 991) préparent la d-cocaïne en chauffant pendant $\frac{1}{2}$ heure à $150-160^{\circ}$ l'éther méthylique de l'ecgonine droite avec du chlorure de benzyle.

L'ecgonine droite a été obtenue par Einhorn et Marquardt (Ber. D. Ch. 23, 468) l'absolument par l'action des alcalis bouillants sur l'ecgonine gauche. Elle forme encore quand on chauffe la mol. d-ecgonine avec de l'iodure de méthyle et de la potasse. (Einhorn, et Fiedländer Ber. D. Ch. 26, 1691)

Elle fond à 257° .

Exposé par le permanganate, la d-ecgonine donne la d-ecovine; par l'acide chromique, elle donne l'acide tropinique droit comme la l-ecgonine. Chauffée à 240° avec une solution acétique saturée de gaz chlorhydrique, elle donne de l'anhydroecgonine.

On peut, en partant de cette d-ecgonine obtenir toute la série des dérivés correspondants à ceux de la l-ecgonine.

On a vu que la cocaïne hydrolysée par les acides subit un séparationnement schématisé par-dessus, en alcool méthylique, acide benzoïque et en une base $C^9H^{15}O^3$ l'ecgonine.

L'ecgonine constitue la partie fondamentale de la molécule de la cocaïne; c'est donc à l'étude de sa structure qu'il faut s'attacher surtout, car celle-ci une fois établie, il sera facile d'établir les relations qui l'unissent à l'alcool méthylique et à l'acide benzoïque obtenus dans son séparationnement.

Constitution de l'Ecgonine -

L'ecgonine répond à la formule $C^9H^{15}O^3$. Dans ses réactions simples, elle se révèle comme étant un corps à fonction triple: elle se comporte à la fois comme un alcool monotanique, comme un acide monobasique et comme une base azotée tertiaire.

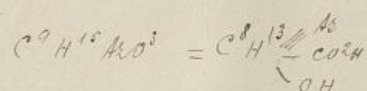
On peut mettre en évidence la fonction alcoolique dans la formule par le groupe (OH) : $C^9H^{14}O^2(OH)$ - Expérimentalement, ce fait est bien démontré par la formation d'éthers - les facilement séparables, quand on fait agir sur l'ecgonine les anhydrides d'acides (benzoïque, cinnamique, succinique) ou les chlorures d'acides (chlorure de benzoyle); en outre, les corps à fonction alcoolique perdant de l'eau sous l'action des déshydratants, donnent naissance à des composés non saturés à liaisons éthyloxygène; tel est ainsi pour l'ecgonine, qui, perdant H_2O quand on la traite

par le pentachlore de phosphore, donne l'anhydriecgonine.

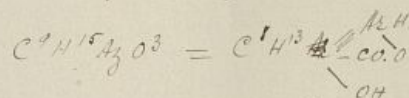
L'ecgonine est ~~est~~ un acide monobasique, fait qu'on peut mettre en évidence en écrivant un $\text{-CO}^2\text{H}$ dans la formule $\text{C}^8\text{H}^{13}\text{N}(\text{OH})(\text{CO}^2\text{H})$.

Elle se combine en effet aux alcalis pour former des sels minéraux parfaitement stables et indécomposables par l'anhydride carbonique; elle s'étherifie aussi quand on la maintient en solution alcoolique en présence d'un acide minéral.

Enfin, l'ecgonine est une base tertiaire. elle donne naissance à des sels d'ammonium quaternaires par simple addition d'une molécule d'un chlorure, d'un bromure ou d'un iodure alcoolique. On peut donc la représenter dès maintenant par la formule :



Mais les solutions d'ecgonine sont neutres vis-à-vis du bromocoll et ne se décomposent pas des carbonates; il semble donc vraisemblable (Striban) que dans l'ecgonine la fonction acide n'est pas libre mais qu'elle se trouve saturée par la basicité de l'azote. L'ecgonine serait ainsi une sorte de tébaïne



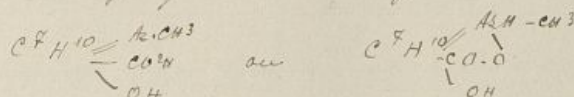
et serait ramené à la première forme trait par les alcalis pour former des sels, soit par les acides minéraux dans sa s'étherification. D'autre part, l'azote suppose un groupe -CH_3 , comme dans la méthylamine $\text{H}^3\text{N}-\text{CO}^2$: ce fait donne les expériences suivantes :

a) Merck a obtenu de la méthylamine $\text{H}^3\text{N}-\text{CO}^2$ en faisant bouillir de l'ecgonine avec de l'eau de baryte (Ber. D. Ch. 19, 3002)

b) En oxydant avec ménagement l'ecgonine au moyen du

permanganate en solution diluée, l'alkaloïde absorbe un corps $C^8H^{13}O^3$, la norégonine, base facile à éthérifier par la fonction acide et par les éthers jouissant des propriétés des bases secondaires. S'ya en outre en outre par oxydation du $-CH^3$ lié à l'azote.

On peut sans déjà formuler l'égonine



Cela étant, il reste maintenant à étudier le mode d'enchaînement des atomes de carbone et d'azote dans le radical complexe $C^8H^{10}N$ pour pouvoir représenter l'égonine par une formule qui explique le plus grand nombre de faits possible. Or, on peut arriver à ce but par deux voies principales: 1° par l'étude des produits d'oxydation de l'égonine 2° par l'anhydrégonine et les dérivés immédiats.

1. Étude des produits d'oxydation de l'égonine -

A) Oxopinone - Willstätter et Müller (Ber. D. Ch. 31, 2655) en soumettant l'égonine avec ménagement à l'action oxydante de l'acide chromique en solution sulfurique, ^{(on remarque qu'il y avait production d'anhydride carbonique et} d'un composé basique possédant en outre les propriétés des acétals. ^{la oxopinone} En tant que base, elle peut donner des sels bien cristallisés, et fier l'iodure de méthyle; en tant qu'acétal, elle se combine à l'hydroxylamine et à la phénylhydrazine pour donner une même chimie phénylhydrazide bien caractérisée.

Quant aux fonctions acide et alcoolique existant dans l'égonine, elles se séparent, la première par suite d'une perte de CO^2 , l'autre par la transformation en fonction acétalique. Pour mettre cette dernière en évi-

benze, acétyl-carbure : $C^8H^{13}NO = C^8H^{13} \cdot \frac{1}{2}(CO)$

Quelles sont les relations entre ce groupement (CO) isolé et de la molécule ? Un certain nombre de faits permettent de les établir. Tout d'abord que pour les acétates, dans les formules desquelles on admet un ou plusieurs $-CH^2-$ liés directement au $-CO$, le voisinage du $-CO$ communique aux $-CH^2-$ certaines propriétés de combinaison, ce qu'on caractérise souvent en disant que ces groupements méthylène $-CH^2-$ sont acides. Cela résulte des travaux de Claiten pour les acétates d'acides divers, puis de ceux de Wallach, puis de Tolländer et Kolb pour les acétates cycliques. Or, la tropine présente certaines propriétés de cet ordre, et qui sont très utiles pour les conclusions qu'on en peut tirer en faveur de sa constitution.

La tropine se combine facilement aux métaux alcalins pour former des sels solubles au potasse (Willstätter et Rodt. *Ber. D. Ch.* 33, 411). L'un des $-CH^2-$ voisins du $-CO$ entre alors en jeu.

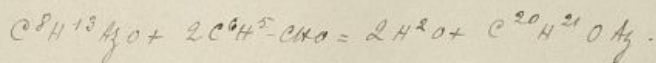
L'aldéhyde benzoyque, réagissant sur l'acétate ordinaire et sur l'hexanoate donne naissance à une dibenzylacétate et à une dibenzylhexanoate, avec élimination de $2H^2O$; dans d'autres cas, pour le camphre (Keller), pour la menthane (Wallach) dans les formules desquelles on admet qu'un seul groupe méthylène est lié directement au $-CO$, la condensation avec l'aldéhyde benzoyque se fait avec élimination d'une seule molécule d'eau et on ne peut obtenir qu'un monobenzyléther. En Claiten se sert de ces résultats pour fixer le nombre des $-CH^2-$ unis directement au $-CO$ dans les acétates de la série grass, et récemment, on a étendu cette remarque aux acétates polyméthyléniques.

Ce pourrait se combiner, les CO^2 liés au CO n'en su d'ailleurs pas
limités à l'aldéhyde benzoinique; d'autres aldéhydes, l'éther acétique, l'acide
acétique et le sel de diazobenzène peuvent éagir de la même façon, quand
la cétone examinée renferme



Il y a alors élimination soit d'une seule, soit de deux molécules d'eau.

Willstätter (Ber. D. Ch. 30, 731) a pu combiner directement pour
l'influence du gaz chlorhydrique 2^e, 2 molécules d'aldéhyde benzoinique
une seule de propinone avec élimination de $2(\text{H}^2\text{O})$.



L'étude de la réaction (Ber. D. Ch. 30, 2679) a montré qu'elle était tout à fait
normale: le composé $\text{C}^{20}\text{H}^{21}\text{O}_2$ doit être regardé comme la dibenzyl-
propinone: $\text{C}^8\text{H}^9\text{O}(\text{C}^6\text{H}^5)^2$; on n'a jamais pu obtenir un monoben-
zaldehyde.

En présence du méthylate de sodium, le produit se combine à la
propinone d'une façon tout à fait analogue en donnant la difurfuyl-
propinone, qui, au point de vue chimique, rappelle la difurfuylacétone
(Willstätter. Ber. D. Ch. 30, 2679)

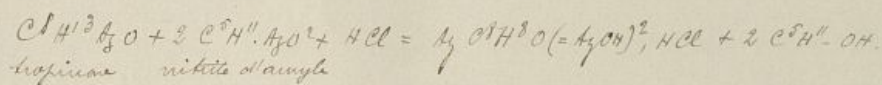
Ce fait laisse faire admettre dans la propinone le schéma



au même titre que pour les acétals du groupe des terpènes (Wallach)
et que pour l'acétal de méthyle et le phoson (Claisen). On pourrait
seulement objecter ici que l'acétal peut avoir un rôle quelconque dans
les combinaisons; j'en suis sûr. Willstätter a soumis aux mêmes,

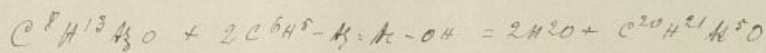
était, d'autres dérivés du groupe de la tropine survenant le même
rapport fondamentale, mais sans résultat. Si l'azote était intervenu dans
la combinaison, ^{on} pourrait, en effet, obtenir des produits de condensation
avec tout autre composé que la tropine.

La tropine maintenue à basse température, en présence du
nitrate d'amyle est une solution acétique saturée de gaz chloro-hydrogène,
dans le lieu d'ac formation, du chlorhydrate de la diisomitrosotropine

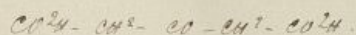


Cette diisomitrosotropine est la dérivée d'une triéthylamine, existant: la
tropanethione.

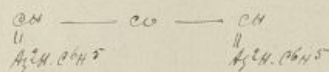
Le diazobenzène en solution acétique se combine également à la
tropine; 2 molécules de diazobenzène se combinent d'une molécule de
tropine et élimination de $2(\text{H}_2\text{O})$; il se forme l'acétate d'un composé
 $\text{C}^{20}\text{H}^{21}\text{N}_5\text{O}$.



Or, l'acide acétauricarbanique de formule



forme, dans les mêmes conditions que la tropine avec l'acide azotique
un dérivé diisomitrosé et avec le diazobenzène la diphenylhydrazine de
l'aldéhyde analogue

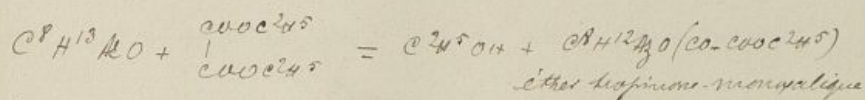


(Schumann et Wechsung, Ber. D. Chem. Ges., 21, 2990)

Ces analogies sont une preuve de plus en faveur de la présence

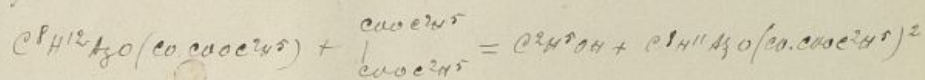
du groupement $-CH^2-CO-CH^2-$ dans la tropinone.

Bien plus, l'éther oxalique réagit lui-même sur la tropinone de la même façon qu'il le fait sur l'acétone ordinaire. L'oxalate d'éthyle, mis en présence de la tropinone en solution méthylique et de méthylate de sodium, donne l'éther tropinone-monoalique.



Cet éther tropinone-monoalique cauchait avec un $-CH^2-$ lié au $-CO-$, car le nitrate d'amyle le transforme en un isomère solide dans les alcalis avec une coloration jaune intense.

Si on prolonge davantage l'oxydation, on obtient l'éther tropinone-di-alique.



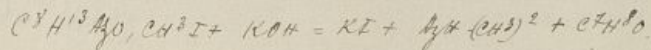
Dans les mêmes conditions, l'acétone ordinaire donne d'abord l'acide acéto-oxalique, puis l'éther xanthochéridanique (Claisen et Hylke, Ber. D. Ch. 20, 2177; Claisen (Ber. D. Ch. 24, 111))

Claisen a remarqué également (Ann. Ch. 306) que les esters renfermant $R-CO-CH^2-R$ et où R dans la formule contient $-CO-CH^2-$ réagissent sur les éthers formiques en présence de la base ou du méthylate de sodium, pour donner des combinaisons asymétriques. La tropinone fixe ainsi un ester formique; on obtient une combinaison asymétrique cristalline $C^9H^{13}KO^2$ qui donne une coloration caractéristique avec le chlorure formique (Mitscher et Hglauer, 33, 339).

Ces faits pris ensemble sont d'accord pour faire relire dans la formule de la tropinone le $-CO-$ à deux groupes méthyles $-CO^2-$.

La tropine se compose $C_8H_{13}NO = C^1H^2 \begin{matrix} CH^3 \\ CO \\ CH^5 \end{matrix}$

Soduméthylate de la tropine La tropine se combine à l'iode de méthyle et son soduméthylate se facilement décompose par les alkalis.



Le composé C^1H^5O , d'abord regardé par Willstätter (Ber. D. Ch. 29, 393)

comme aldéhyde dihydroxyé, semble être un composé acétanique.

Action du bromure sur la tropine Le chlorhydrate de tropine en solution acétique, traité par le brome, donne la tétrabromotropine; - et l'acide azotique transforme celle-ci en tétrabromopyridine (Willstätter. Ber. D. Ch. 29, 328), ce qui indique la présence d'un noyau pyridique dans la tropine.

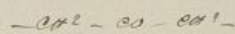
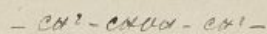
La seule conclusion possible de l'étude de la tropine est donc que l'atome d'azote renferme le groupement $-CH^1-CO-CO-$ correspondant à une chaîne $-CH^2-CH=CH-$ dans l'égonine. Il reste donc à étudier recherches la forme de la chaîne carbonée qui constitue le reste $-C^1H^2-CH^3-$ de la molécule de la tropine. La dégradation de l'acide tropinique y suffit.

B). Acide tropinique. L'acide tropinique n'est que l'acide chloranique oxydant l'égonine conduit à la tropine; son oxydation est poussée plus loin, on obtient l'acide tropinique droit (Liebermann. Ber. D. Ch. 24, 3100)

L'acide tropinique est un acide tétraïque à 2 carb. (CO₂H) dans un noyau tétraïque, comme on pourrait le penser, de celui de l'égonine, puisque la tropine est le terme de passage.

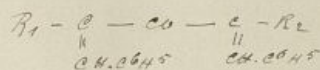
L'acide tropinique est aussi sans tétraïne et d'ce l'ité, pour former

une molécule d'isoval de méthyle. Mais il ne reste plus ni la
fonction alcoolique de la ségonine, ni la fonction méthanique de la tropine.
Les deux carboxyles forment donc dans l'oxydation la chaîne



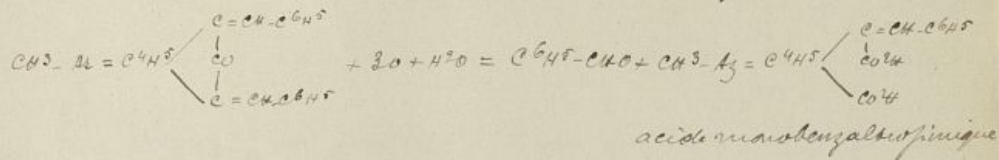
puisque l'acide tropinique a formé à partir de la tropine sans perte
de carbone. En voici d'ailleurs la preuve.

Et à oxyde par l'acide chromique en solution sulfurique le dibenzyl-
tropine, la réaction donne naissance à de l'aldéhyde benzique et de l'acide
benzoïque, et à un acide d deux carboxyles et non saturé $C^{15}H^{17}O_4$,
qui se rapproche de l'acide tropinique. Nous avons admis pour la dibenzyl-
tropine la formule



L'acide qui se forme par elle n'est autre que l'acide monobenzaltré-
pinique. La formule totale, le départ d'aldéhyde benzoïque, l'analyse
de propriétés avec l'acide tropinique et la non saturation s'accordent
pour confirmer cette manière de voir.

Il y aurait donc rupture de la chaîne entre le $-\text{CO}-$ et un C
voisin support d'un $-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$. Les deux atomes de C ainsi séparés
deviendraient carboxyliques, pendant que l'oxydation transformerait
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ en $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CHO}$ et que le deuxième $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-$ passerait



de sorte que le $-\text{CH}^2-\text{CO}-\text{CH}^2-$ de la tropine devient $-\text{CH}^2-\text{CO}^2\text{H}-\text{CO}^2\text{H}-$
dans l'acide tropinique.

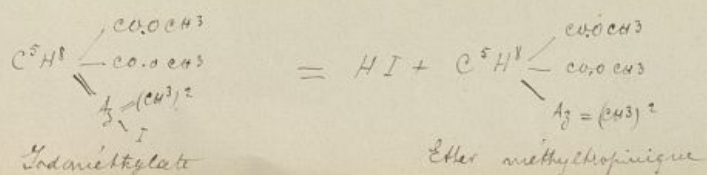
On pourrait objecter que, dans l'acide tropinique, le reste

benzylidène $C^6H^5-CH=$ est susceptible, au lieu d'être l'élément lié
au même atome de carbone, d'exister sous la forme $C^6H^5-CH \begin{smallmatrix} C^- \\ C^- \end{smallmatrix}$; mais
cette hypothèse est peu vraisemblable, d'après les expériences négatives de
M. de Benzoylphénique,

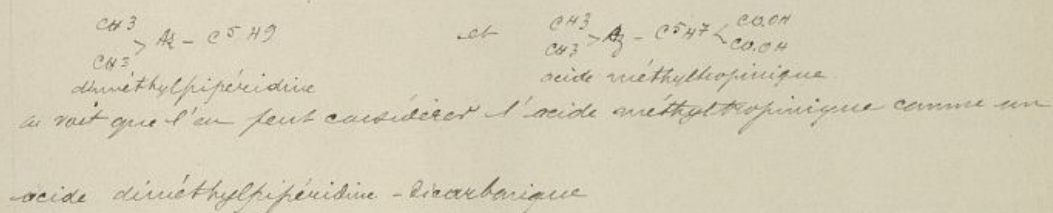
L'acide propionique est donc, en somme, un acide carbonique et acétique substitués. Il reste à établir la forme générale de la chaîne carbonée de cet acide et le mode de liaison avec l'azote méthyle = $\text{N} \cdot \text{CH}_3$.

Iodoéthylation de l'acide tropinique. L'acide tropinique libre ne
peut que très difficilement les iodures absolus: l'addition est au
contraire beaucoup plus aisé si on part de son éther diméthylé. On obtient
ainsi l'iodoéthylate $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C}^{\text{CH}_3} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}^{\text{CH}_3} \end{matrix} = \text{C}^{\text{CH}_3} \text{H} \begin{matrix} \text{CO}_2\text{CH}_3 \\ \text{CO}_2\text{CH}_3 \end{matrix}$ en continuant une molécule
d'iode de méthyle & cet éther.

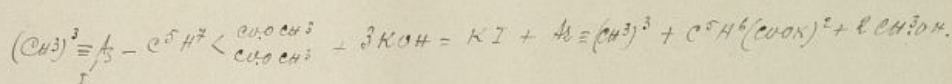
L'acide que les isométhylate d'ecgonine et d'anhydriecgonine décomposent
 se par les solutions alcalines condensent immédiatement d'un terme non
 azoté. L'isométhylate de l'éther diméthylé de l'acide hopinique subit
 spontanément cette décomposition. En effet, les solutions aqueuses d'alcalis
 ou de leurs carbonates font perdre à cet isométhylate une molécule d'acide
 isohydrique en même temps que prend naissance l'éther diméthylé
 d'un nouvel acide bibasique et azoté: l'acide méthylhopinique. $C^{29}H^{35}N_3O^6$.
 Cet acide se combine vers 50° avec le permanganate en solution, bleuissant
 comme une solution; il est diméthylé à l'azote et possède les propriétés des bases
 tertiaires. Sa formation peut être représentée par l'équation:



L'acide méthyltropinique ainsi obtenu correspond à la diméthylpipéridine d' Hofmann : ces deux corps peuvent naître de la même série de iodaméthylations successives. L'un de l'acide tropinique, l'autre de la pipéridine, tous deux sont na. saturés et s'y rapproche de la forme des:



Comme la diméthylpipéridine, l'acide ou plutôt l'éther diméthyltriqué fin par addition une nouvelle molécule d'iodure méthyle pour former un iodure d'ammonium quaternaire $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+ - \text{C}_5\text{H}_7 - (\text{COOCH}_3)_2$. Ce corps se décompose aussi sous l'action des alcalis. L'éther diméthyltriqué est d'abord saponifié, puis il y a élimination d'acide iodhydrique et de triméthylamine, en même temps que mise en liberté d'un corps de formule $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_4$ na. azoté et qui est un acide tétracide na. saturé



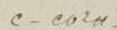
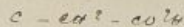
Cet acide $\text{C}_5\text{H}_6(\text{COOH})_2$ correspond au pipérylène C_5H_8 et la composition fait un acide pipérylène-dicarbonique.

L'acide pipérylène-dicarbonique est nettement tétracide au titrage, ce qui prouve qu'il s'est formé avec perte de triméthylamine et qu'il y a eu par deux iodaméthylations successives, fixation de deux groupes CO_2 ; il faut conclure que l'acide tropinique est bien lui-même tétracide et que son azote est monométhylé. C'est la conclusion de plusieurs faits.

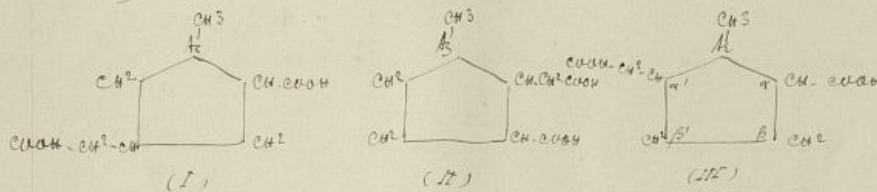
L'acide pipéryléne dicarboïque, fixant faiblement par addition
 d'atomes de H₂ possède deux doubles liaisons, il peut de même fixer
 d'atomes d'hydrogène pour donner un composé saturé. Si on l'hydrogène
 en solution, bouillant au moyen de l'amalgam de sodium et de mouton.
 tenant la liqueur neutre au moyen d'un courant d'anhydride carbonique,
 on obtient un acide $C^8H^{10}O^4$, par fixation de 2H. Ce dihydroacide est un
 homologue de l'acide hydromucique. Si au lieu de maintenir la liqueur
 au point d'hydrogénation à l'état neutre, on la laisse devenir alcaline, il y a
 production de deux acides tétrahydrés : l'un dihydrogéné, issu du précédent
 $C^8H^{12}O^4$, l'autre tétrahydrogéné et saturé $C^8H^{14}O^4$ fondant à 105-106° et
 que ses propriétés ont permis d'identifier sans aucun doute avec l'acide
 pimélique normal $CO^2H-(CH_2)^6-CO^2H$. La même chaîne carbonée ne
 saurait sans doute exister aussi dans l'acide pipéryléne dicarboïque et la
 façon dont elle se comporte à l'hydrogénation, a déterminé l'existence
 d'un atome de la formule suivante qui est celle d'un acide tétrahydré dicar.
 bonique $CO^2H-CH=CH-CH=CH-CH_2-CO^2H$. Et des deux doubles liaisons
 l'une située en $\alpha\beta$ ou 1,2 serait détruite dans l'hydrogénation en
 liqueur neutre et l'autre en $\gamma\delta$ ou 3,4 disparaîtrait en même temps
 que la première dans l'hydrogénation en liqueur alcaline.

La même chaîne carbonée normale de l'acide pimélique doit se
 retrouver aussi dans l'acide topinique, car la succession de deux atomes
 méthylés est sans influence sur le mode de liaison existant entre atomes
 de carbone. Et les deux chaînes $-CO^2H$ et $-CH_2-CO^2H$ sont l'équivalent de
 dérivées dans l'acide topinique, tant l'un est l'autre relié à un atome

carbure et n'a déjà



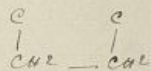
Quels sont les atomes de carbone auxquels est relié l'azote qui, par la manière de subir l'iodométhylatig, fait faire la partie d'un nageau? Les deux chaînes latérales de l'acide propionique CO^2H et CH^2CO^2H renfermant déjà trois atomes de carbone, il en résulte que le nageau de cet acide ne peut pas être formé avec plus de 4 C. Par suite, le nageau azoté le plus riche en carbone et pouvant exister dans l'acide propionique serait un nageau pyrrolidique. Dans cette hypothèse, il aurait affaire à un acide carbonique et acétique substitué de l'N-méthylpyrrolidine suivant l'un des schémas.



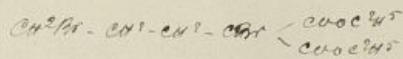
Quel est de ces trois modes de représentation, le plus conforme aux faits observés? C'est évidemment le III qui permet seul d'expliquer facilement le passage de l'acide propionique normal. L'azote formerait dans ce (2, 3) la chaîne carbonée de cet acide et l'acide propionique serait un acide N-méthylpyrrolidine- α -carbonique- α' -acétique. (Willstätter, Ber. d. Ch. 31, 1934)

Mais comment confirmer expérimentalement le nageau pyrrolidique? Hélas! il manque, à cet égard, une preuve décisive. Cependant, beaucoup de faits accessoires peuvent être invoqués. L'acide propionique chauffé à température suffisamment élevée avec de la glycérine perd de l'acide carbonique et donne naissance à des bases, qui se comportent de la

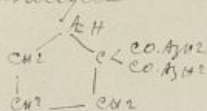
pyrrolidine (Willstätter, Ber. D. Ch. 30, 731). Par distillation sèche de l'acide tropinique, ainsi que des sels la tropinone et de l'écgonine on obtient des vapeurs qui colorent en rouge. Le bois de pin imprégné d'acide chlorhydrique, ce qui est une réaction caractéristique donnée par le pyrrol et la pyrrolidine et que n'offrent pas les dérivés hydroxydiques traités de même. - D'autre part, le noyau pyrrolidique est de tous les noyaux azotés renfermant moins de 5 atomes de carbone le plus stable, et peut invoquer sa formation d'acide succinique par oxydation azotique de l'auhydropyrogenine, fait bien difficile à interpréter, si on n'admettait pas dans la formule de celle-ci le groupement:



On peut enfin chercher des analogies. Il n'y a pas eu de impossibilité que les sels alcalins du coca aient des constitutions voisines. Or, Liebermann et Cybulski ont trouvé d'écgonine, un alcaloïde connu de l'hygiène qui serait d'après eux, un dérivé de l'N-méthylpyrrolidine et que l'oxydation transforme en un acide N-méthylpyrrolidine-carbonique manohorique, l'acide hygrique. Et, la constitution de ces acides est établie sans aucun doute par la synthèse qu'en a faite Willstätter (Ber. D. Ch. 33, 1165) L'éther α.β. dibromopropylmalonique

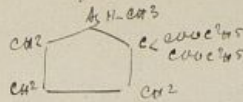


Le change fait l'action de l'ammoniaque en la diamide de l'acide α.β. pyrrolidine dicarbanique



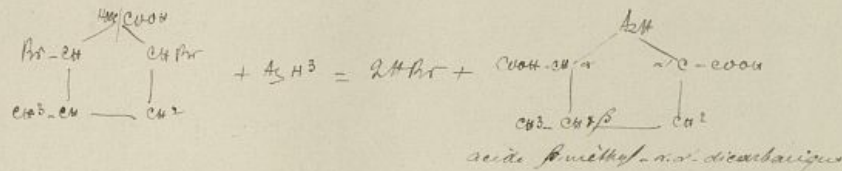
Dans les mêmes conditions, la méthylamine pourrait en dériver

correspondant de l'Ac. méthylpyrrolidine



qui, soumis à l'ébullition avec de l'eau de baryte, perdait de l'anhydride carbonique en donnant l'acide hygrique.

Un acide encore plus voisin de l'acide ^{propionique} (à aussi été préparé synthétiquement par Willstätter en 1904 (Ber. d. Ch. 32, 1290). L'acide α,β-dibromométhyladipique, chauffé avec une solution méthyllique d'ammoniaque, conduit effectivement à l'acide β-méthyl ^{pyrrolidine} α,α'-dicarboxique.



Les propriétés de cet acide tétracarboxique rapprochent de l'acide hygrique.

En particulier, ses vapeurs sont chauffées, comme celles de l'acide hygrique, donnent la réaction du pyrol.

Par suite, la formule la plus vraisemblable pour l'acide hygrique,

semble être: $\text{COOH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$. Mais cet acide, que la

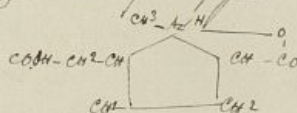
transformation en acide pipéridine-dicarboxique et la formation d'un

éther diméthyllique montrent comme étant tétracarboxique, est monobasique

au titrage. Ce caractère particulier ne peut être interprété qu'en

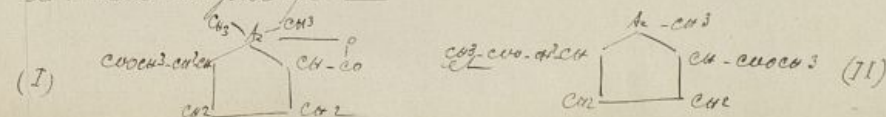
une façon, en supposant une liaison tétracarboxique entre l'un des 2

carboxyles et l'azote basique, par exemple:



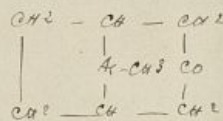
Mais alors, il y a deux formules possibles pour l'éther diméthyllique

de l'acide hygrique

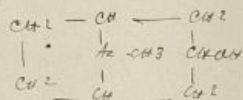


C'est la formule II qu'il convient d'adopter, dans l'hypothèse I, lors de la formation de l'iodométhylate, l'alcyle devrait aller au est-CO.O. - et l'halogène et l'azote. Si on applique la méthode de Hofmann, les iodométhylations successives, de l'éther dipropylique de l'acide tropinique, ce qui s'obtient dans la dernière décomposition, c'est de la triméthylamine et non pas comme le demanderait l'hypothèse II de la diméthylpropylamine (Willstätter. Rend. Ch. 3241)

La formule de l'acide tropinique étant établie, il est facile de remonter à celle de la tropinane qui n'en diffère qu'en ce que le chaîne - CH²-CO-CH² remplace -CO-CH²-CO-CH²-. La tropinane devra être représentée par:

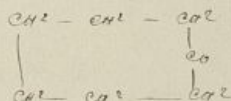


est l'alcool correspondant à cette acetate, par

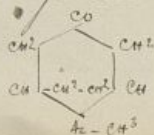


C'est la formule commune à la tropine et à la pseudotropine. L'ecgonine n'est que le dérivé-carbanique de l'un de ces deux isomères.

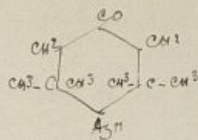
Le retrane, est connu dans toute cette série de corps la chaîne ne ramifiée de l'acide pinellique, dans forme d'un ringue heptaméthylénique. La chaîne carbonée de la tropinane n'est, en effet, autre que celle de la retrane:



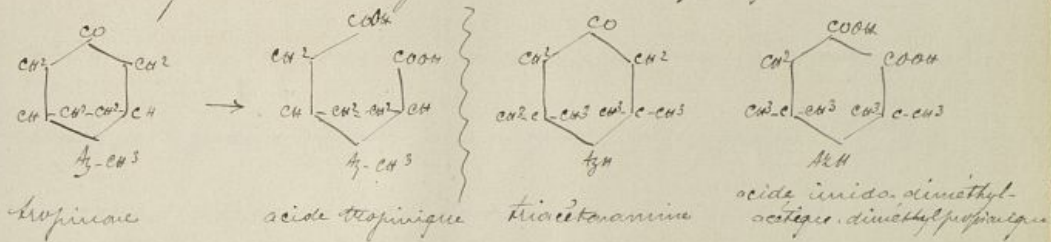
Il reste à faire une remarque. La formule de la tropinane peut être mise sous la forme



qui se rapproche de la formule qui représente ultimement la triacétanamine

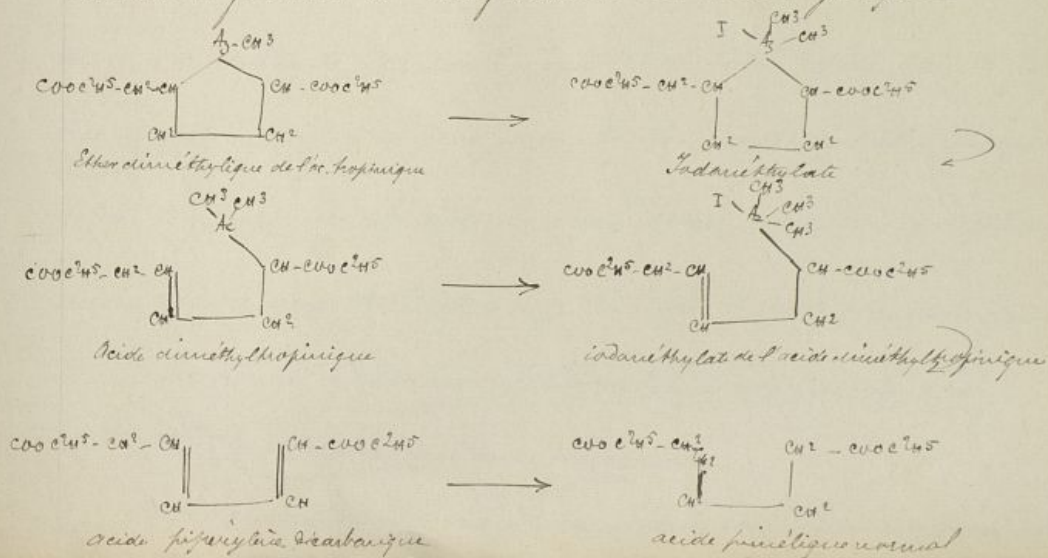


Ces deux amido-esters seraient ainsi des γ -piperidones substituées en α et en δ . Mais il n'y a pas seulement analogie de structure entre ces deux bases. Par oxydation, elles peuvent l'une et l'autre donner un acide bibasique avec ouverture de la chaîne carbonée et par un mécanisme absolument semblable. La triacétanamine se transforme en acide imido-diméthylacétique-diméthylpropionique (Hömpf. Ann. 190, 42) de la même façon que la tropine en acide tropinique :



En fait bien curieux, il existe, en outre, entre les bases du groupe de la coca et celles qu'on peut dériver de la triacétanamine une grande ressemblance au point de vue des propriétés physiologiques (eucaines) Fischer (Ber. D. Ch. 16/1804).

Manière de formuler les transformations de l'acide tropinique.



2. Étude de l'Anhydroecgonine.

La structure du noyau fondamental de l'ecgonine peut seule être déduite au moyen de sa dérivé de déshydratation, l'anhydroecgonine $C_{14}H_{13}NO_2$ obtenu par Merck (Berl. Ch. 19.5002) en traitant l'ecgonine par le pentachlorure de phosphore.

Dans cette réaction, la fonction alcoolique seule de l'ecgonine a disparu; la fonction acide et la fonction basique ont persisté. L'anhydroecgonine ne réagit plus en effet sur les anhydrides et les chlorures d'acide pour former des éthers, mais elle peut fixer Br_2 , I_2 , HBr ou $2(OH)$ pour donner naissance à des composés saturés. Il y a eu transformation d'un chaîne $-CH_2-CH=CH-$ en $-CH_2-CH_2-CH_2-$ et c'est là un fait au même ordre que la production de tropidine à partir de la tropine. La tropidine $C_{10}H_{15}N$ a même été obtenue à partir de l'anhydroecgonine quand on chauffe cette dernière avec l'acide chlorhydrique à 280° ; il y a alors départ de CO_2 . Il s'ensuit que la tropidine n'est que l'ecgonine décarboxylée; et l'anhydroecgonine est l'acide tropidine-carbonique et l'ecgonine l'acide tropine-carbonique.

Il existe donc entre les deux groupes d'alcaloïdes de la belladone et du coca des relations de constitution étroites, et même, on pourrait même la structure du dernier de celle admise après l'étude de la tropine. Mais les faits sont suffisamment nombreux pour établir une démonstration, en ce qui concerne le groupe des alcaloïdes du coca. Comme à la suite de la dégradation méthodique de l'acide tropinique, on peut arriver à établir l'existence dans l'anhydroecgonine d'un noyau heptocarboné et cela par deux voies:

1° L'acétylation de l'anhydroecgonine

2° L'acétylation de l'hydroecgonidine, par produit d'hydrogénation

1° Iodométhylate de l'anhydroecgonine - Par sa fonction acide, l'anhydroecgonine peut former un éther éthylique, et celui-ci à sa tour, par sa fonction basique, peut former une anhydride d'iodure de méthyle par exemple. L'iodométhylate $C_9H^{12}I O_2 (CH_3), CH_3$.

Cet iodométhylate, traité par une liqueur alcaline bouillante de sodium, ne se décompose pas, mais il arrive immédiatement à un produit de décomposition, non agité, carboniquement à ce qui se produit dans la décomposition des iodométhylates de pipéridine, de tropane ou de l'acide tropanique. Dans ces conditions, il y a la disparition de la fonction éther de cet iodométhylate, départ de diméthylamine et formation d'un acide non saturé $C^8H^8O^2$. (Einhorn. Ber. D. Ch. 26, 324) Cet acide, qui ne perd pas CO^2 en moins que le propylidène obtenu dans la décomposition de l'iodométhylate de tropane, peut être appelé acide propylidène-carbonique.

Cet acide fond à 33° . Il se dissout facilement à 2 H par addition pour former un dihydrate $C^8H^8O^2 \cdot 2H^2$, puis à 4 H ou 4 H pour former un tétrahydrate et un tétrahydrate. Ce dernier possède encore une double liaison car il réduit immédiatement le permanganate (Einhorn et Sakara, Ber. D. Ch. 26, 324)

Louvet et Stollitz avec une solution de potasse, cet acide vitronique. Ils obtiennent un autre acide de même formule fondant à 53° qu'Einhorn et Friedländer avaient déjà obtenu à partir de Nicotinine. Si l'acide de Louvet est prolongé pendant quelque temps, on arrive finalement à un troisième isomère liquide par l'acide fond à 90° (Einhorn et Willstätter) Ber. D. Ch. 27, 2827)

que pour de ceux de la saturation, tous ces acides se composent de
 façon identique. Ils sont tous hydrogénés par l'amalgame de
 sodium au para sodium, et Nakvotch a obtenu des acides tétrahydrogés.
 Le produit formé par fixation de 6 (H) est le même pour ces trois acides
 et a pour formule $C^8H^{14}O^2$. Il est saturé. (Willstätter. Ber. d. Ch. 31, 134)
 Et cet acide a précisément la même composition que l'acide tubéran-
 carbonique, ou cycloheptane-carbonique. Il y a de plus identité entre leurs
 points de fusion, ceux de leurs anhydrides, ainsi qu'entre les propriétés de leurs
 dérivés d'branchés et des oxyacides correspondants. (Buchner, Ber. d. Ch.
 31, 2004).

Or, l'acide tubéran-carbonique, a été obtenu en 1881 par Spregel à
 partir de la tubéran. C^7H^{10} . Celle-ci se combine à l'acide cyanhydrique
 pour donner le nitrile d'oxytubéran-carbonique $C^7H^{12} \begin{smallmatrix} OH \\ -CH_2 \end{smallmatrix}$. Celui-ci
 est transformé en acide α -chlorotubéran-carbonique $C^7H^{12} \begin{smallmatrix} Cl \\ -CH_2 \end{smallmatrix}$, puis
 en acide tubéran-carbonique na saturé ($C^7H^{11}-CO_2H$), qui hydrogène,
 conduit à l'acide tubéran-carbonique $C^7H^{13}-CO_2H$. Depuis ce moment,
 Markownikoff (Ber. d. Ch. 24, Ref. 28) et Willkomm et Payer (Ann.
 24, 361) ont fixé la nature de la tubéran en tant que dérivé du
 cycloheptane. Etant donné les relations établies par la synthèse entre
 la tubéran et l'acide tubéran-carbonique, celui-ci est aussi un
 dérivé du cycloheptane, et la nature de composé saturé, ainsi que
 la formule totale le fait regarder comme l'acide cycloheptane-carbo-
 nique. Cette hypothèse est d'ailleurs confirmée par la production d'acide
 pinellique normal quand on oxyde cet acide au moyen de l'acide asotique.

(Buchner et Jacobi, Ber. D. Ch. 20, 399). Or, ~~notamment~~ le même résultat a été obtenu avec la tubéine, et nous pourrions remarquer ici que l'acide pinélique est aussi la forme ultime de l'isobutyrotylène de l'acide tropéique.

Les 3 acides tropéidène-carboniques $C_8H_8O_2$ courent sous les formules à 3 doubles liaisons dans un noyau heptacarboné : acide cycloheptatriène-carboniques.

Ces faits ont permis le premier pas dans la voie synthétique. Dans ces dernières années, Buchner a reproduire synthétiquement les trois acides cycloheptatriène-carboniques cités plus haut. Buchner et Carius (Ber. D. Ch. 18, 2377) avaient obtenu par condensation de l'éther isopropyle qui avec le baryum un acide liquide isomère de l'acide phénylactique et qu'ils avaient nommé : acide pseudophénylactique.

L'anhydride de cet acide chauffé avec une solution alcaline se transforme presque quantitativement en un acide $C_8H_8O_2$ trois fois na, celui-ci se qu' par fixation de H_2 , conduit comme les acides tropéidène-carboniques à l'acide cycloheptane-carbonique. Cet acide était donc un acide cycloheptatriène-carbonique, non identique, mais seulement de même formule que l'un des acides dérivés de l'antihydrocogonine. Buchner l'a nommé : acide α -isophénylactique, il paraît à 71°.

Un nouvel isomère : acide β -isophénylactique a été isolé par Buchner et Ling (Ber. D. Ch. 31, 2247) de l'éther pseudophénylactique chauffé pendant 4 heures à 150° dans le vide. Il paraît à 71-75°.

Enfin ce dernier acide, chauffé pendant 48 heures avec une

Soluble, alcoolique de potasse s'isomérisent d'un mode. Et l'acide dans lequel il se transforme est liquide. (acide γ -isophénylacétique)

Ces trois acides par fixation de CO₂ donnent naissance à l'acide tetracarboxylique $C^{14}H^{10}O^7$. Par là, les trois acides isophénylacétiques de Buchner sont en relation directe avec les acides tropilidène-carboxyliques. Ce fait d'ailleurs fait parfaitement des identifications.

L'acide α -isophénylacétique, en se combinant à chaud, à l'acide braukhyrique, donne un diacétate identique à celui qu'on peut obtenir en se combinant à froid $2HAc$ à l'acide tropilidène-carboxylique fondant à 33° . L'acide α -donne encore avec le même, deux tétracarboxylates. L'un est identique au tétracarboxyle de l'acide tropilidène-carboxylique liquide ^{liquide} fondant à 55° , d'Einhorn et Willstätter.

L'acide β -isophénylacétique ($F. 55^\circ$) et sa amide ($F. 98^\circ$) ont même points de fusion que l'acide et l'amide tropilidène-carboxyliques obtenus par Einhorn et Friedländer à partir de l'ecgonine.

De plus, les acides α -et β -isophénylacétiques s'isomérisent pour donner l'acide γ -isophénylacétique liquide, quand on les chauffe pendant 48 heures avec la potasse alcoolique. Or, le tricarboxyle tropilidène-carboxylique fondant à 33° , sans analogue dans la série des isophénylacétiques connus, donne quand on le chauffe avec une solution chaude, de la même façon (Einhorn et Willstätter), d'abord un acide fondant à 55° identique à l'acide β -isophénylacétique, puis un acide liquide identique à l'acide γ -isophénylacétique.

Les acides cycloheptadiène-carboxyliques connus ont donc au

nombre de quatre.

Acides cycloheptatriène-carboniques.

Acides α -isophénylacétique (Buchner)

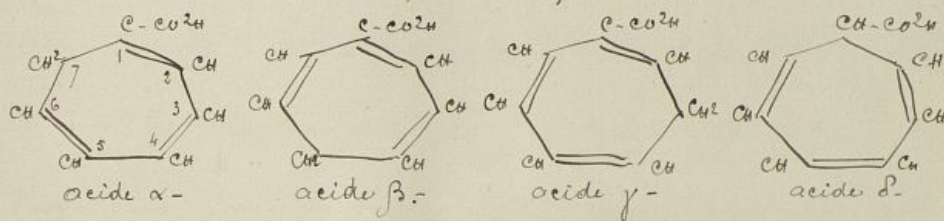
Acides β -isophénylacétique (Buchner et Rugg)
para-méthylène-dihydrobenzoïque ou tropitide carbonique de F. 55°
(Einhorn et Friedländer)

Acides γ -isophénylacétique (Buchner) Liquide
tropitide carbonique (Einhorn et Willstätter)

Acide δ -tropitide carbonique (Einhorn et Sakara) F. 32°

Précisément, la théorie permet de prévoir 4 isomères pour les acides cycloheptatriène-carboniques: on les connaît dans tous.

Voici les schémas par lesquels on représente Buchner.



Le premier nom donné par Einhorn et Sakara (Ber. D. Ch. 26, 324)

à l'acide obtenu par eux à partir de l'anhydride carbonique, rappelait

la facile transformation du tétrahydrate de cet acide en acide para-

benzoïque grand avec chaleur. Ils l'avaient désigné comme

acide para-méthylène-dihydrobenzoïque. Mais on peut citer quelques

exemples de ce passage d'un corps à noyau heptacarboné à un autre

noyau heptacarboné: cette transformation, semble même caracté-

ristique. Le subérane chauffé avec l'acide isobutyrique, se transforme

en méthylcyclohexane, le brane en présence du bromure d'aluminium,

anhydride se transforme en pentaméthyltoluène ($C_{10}H_{14}$). L'acide sulfurique

concentré donne l'acide paratoluïque ^{le noyau heptacarboné} avec l'acide oxydant carbonique

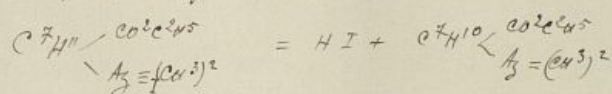
(Buchner et Jacob. Ber. D. Ch. 34, 399). Par oxydation directe, l'acide

isopropylacétique d'une d'acide paraffinacétique par exemple
 (Bucherer, J. Prakt. Chem. 31, 2004)

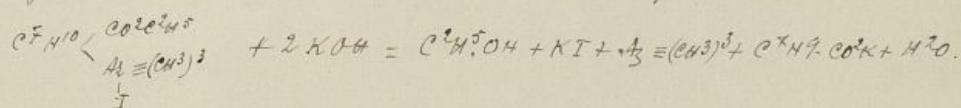
En résumé, la dégradation de l'auhydropcegonine par décomposition
 de ses iodométhylates, conduit encore à constater la présence d'une chaîne
 heptacarbonée formant noyau dans les alcaloïdes du groupe de la
 cocaïne. La confirmation devrait encore plus frappante par le passage
 direct de l'cegonine à la tubérase réelle à partir de l'hydrocegonidine.

2° Iodométhylation de l'hydrocegonidine. L'auhydropcegonine
 $C_9H^{13}NO$ et ses éthers finissent facilement 2H quand on les hydrogène par
 le sodium en présence d'alcool amylique bouillant. On obtient l'hydrocego-
 nidine $C_9H^{15}NO$, composé saturé vis-à-vis du permanganate.

Le corps, transformé en éther éthylique donne l'iodométhylate
 $C_7H^{11} \begin{smallmatrix} CO_2C_2H_5 \\ \text{As} \equiv (CH_3)^2 \end{smallmatrix}$. Cet iodométhylate subit, sous l'action des alcalis, une
 décomposition semblable à celle de la pipéridine. Dans une première phase,
 l'ya mise en liberté d'acide iodhydrique et formation de l'éther éthylique
 de la méthylhydrocegonidine



Cet éther peut aussi donner un iodométhylate ou plutôt un iodure
 d'annumamine qu'on a pu par addition d'une molécule d'iode de
 méthyle: les alcalis décomposent ce dernier; l'ya départ de triméthylamine
 et formation d'un acide non saturé monobasique $C_8H^{10}O$?



L'acide qui prend naissance renferme 2H de plus que les acides tropho-
 dix-carboniques. La formule et son mode de formation doivent le.

faire réagir à l'hydrotropilidène C^7H^8 , carbure résultant de la
décomposition de l'iodure éthylé de l'hydrotropidine, cette dernière
étant obtenue à partir de la tropidine, comme l'hydrocegonine
à partir de l'anhydrocegonine: c'est donc un acide hydrotropilidène
carbanique. Cet acide, fixant HBr par addition, conduit à un produit
saturé: la formule se trouve dans deux autres liasses.

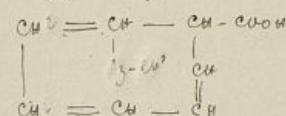
On peut à l'acide l'hydrogène au moyen du sodium et de l'alcool
amylique bouillonnant; le produit tétrahydrogéné qui se forme
 $C^7H^{12}-COOH$ est le même acide saturé, qui peut naître dans
l'hydrogénation complète des acides tropilidène-carbaniques. Le même
noyau fondamental existe donc dans le premier comme dans les
seconds: celui du cycloheptane.

L'acide saturé ainsi obtenu, traité par le brome, fournit un dérivé
α-substitué $C^7H^{12}Br-COOH$. Cet acide α-brané se décompose par l'acide
de baryte en un acide na saturé $C^7H^{10}-CO^2H$ et en un acide-absol
 $C^7H^{12} / \begin{matrix} OH \\ -CO^2H \end{matrix}$

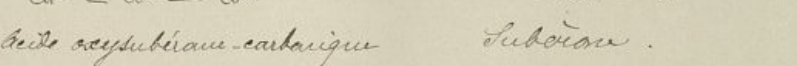
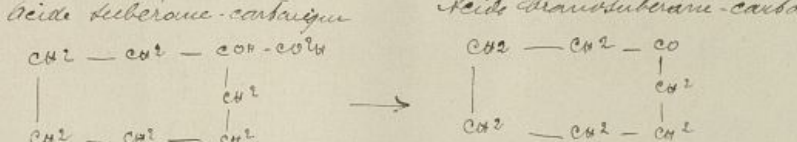
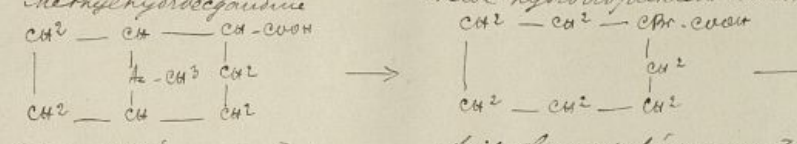
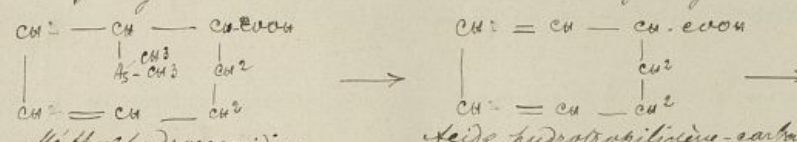
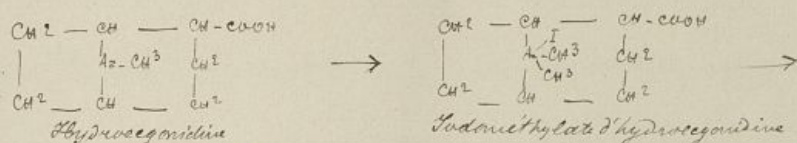
L'acide na saturé n'est autre que l'acide-subérique-carbanique
ou cycloheptène-carbanique, identique à celui qui donne l'acide
oxydubérique-carbanique par déshydratation.

Quant à l'acide^{absol}, c'est l'acide oxydubérique-carbanique lui-
même et le chlorure plomb l'oxyde en donnant naissance à
une cétone cyclique saturée $C^7H^{12}O$; c'est la cycloheptanone ou du
subérique. Oxydée elle-même, elle fournit l'acide pimélique normal.

La série des transformations subies dans la dégradation de l'anhydracgonine et de l'hydrocgonidine peuvent être représentées par les schémas suivants.



Acide trophobien carbonique (D-cycloheptatriène-carbonique de Buchner).



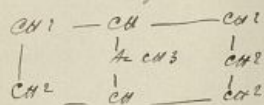
Par trois voies différentes: par l'étude des produits d'oxydation de l'ecgonine (trophine et acide trophobien), et par la dégradation de l'anhydracgonine ainsi que de l'hydrocgonidine, on arrive à conclure que le noyau fondamental de l'ecgonine est un noyau heptacarboné. S'il restait un doute à cet égard, l'indépendance même des trois méthodes suivies, ainsi que les résultats synthétiques déjà acquis doivent le faire disparaître.

Mais le noyau fondamental des alcaloïdes du groupe de la

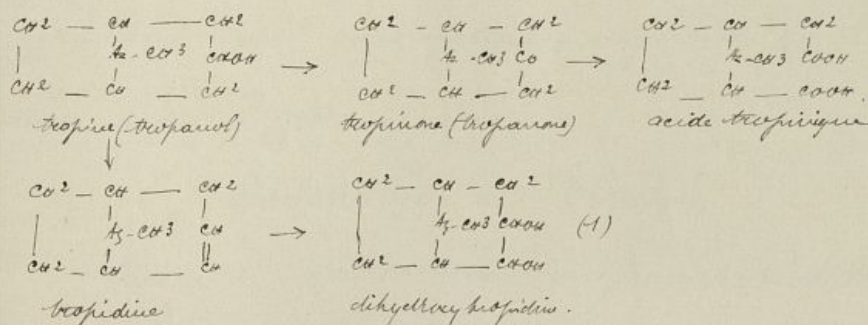
cocaïne de tétraure autres alcaloïdes du groupe de la tropine. Cette dernière conduit à la tropine et à un acide tropinique différent de celui fourni par l'ecgonine, uniquement par ses propriétés optiques. Les deux acides actif et inactif se décomposent de la même façon par isométhylation successive et fournissent finalement le même acide pipéridique - Heabonique. L'ecgonine permet encore de passer à la tropoline, produit de déshydratation de la tropine.

On peut regarder l'hydrotropidine comme étant le corps initial de l'une et l'autre série d'alcaloïdes : par des substitutions simples pratiquées dans sa formule, on représentera facilement les différents composés étudiés.

En pour ne faire qu'une seule nomenclature, Willstätter nomme tropane ce corps fondamental : sa formule est :



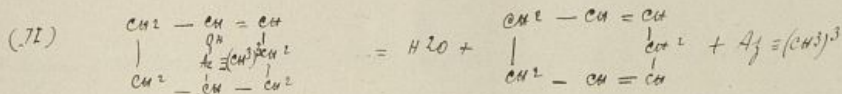
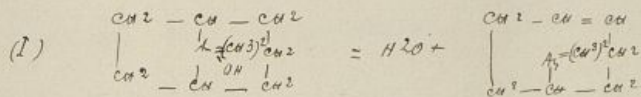
Cette formule rend compte du caractère latéral de ce produit d'hydrogénation de la tropidine, et réalise l'unis d'un noyau 4-méthylpipéridique avec un noyau 4-méthylpyrrolidique ayant en commun 2 C et l'4-CH₃, ce même temps qu'elle représente dans son ensemble, le noyau du cycloheptane. Ces trois conditions sont celles qui exigent des multiples transformations. Dans cette hypothèse, on formulera



(1) La formation d'acide tropinique à partir de la dihydroxytropidine de Fischer et Zinnow dérivée en outre que les 2 - CO₂H de l'acide tropinique proviennent de 2 C voisins de la dihydroxytropidine et par suite de la tropidine et de la tropine (Willstätter, Ber. D. Ch. 28, 2279)

La tropidine, soumise aux oxydations successives conduit à un carbone $C^{14}H^8$, la tropilidène, issu du toluène par l'après sa mode de formation, semble être $\begin{array}{c} CH_2 - CH = CH \\ || \quad \quad \quad | \\ CH - CH = CH \end{array}$ ou cycloheptadiène.

Le carbone $C^{14}H^{10}$, plus riche de 2(H), ou hydrotropilidène, résulte de l'addition d'hydrogène de l'hydrotropidine, suivant :

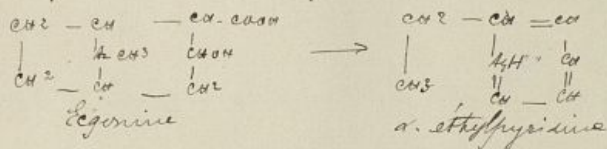


ceci en fait un cycloheptadiène.

Ces différentes considérations ont été reconnues une confirmation par la synthèse de la tropidine faite par Willstätter (Ber. D. Ch. 24, 129)

Les dérivés immédiats de l'ecgonine et ceux de la tropine carbonés sont certains autres, d'autres composés hydriopyridiques. C'est encore là une indication pour l'identité de constitution. Auer (Ber. D. Ch. 22, 1126) a préparé l'N-éthylpyridine en distillant l'ecgonine

sur du zinc en poudre; cette base avait déjà été obtenue par Meiling à partir de la norhydrotropidine.



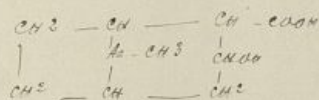
Nous avons vu quel acide azotique transformait la tribrano-tropine en une tribrano-pyridine.

3. Constitution de l'Ecgonine.

L'ecgonine, d'après la manière de former de Willstätter paraît être un acide-alcool dérivé du propane. Mais quelles sont ces

littératures respectives à attribuer dans la formule du tropine d'un des groupements substituants

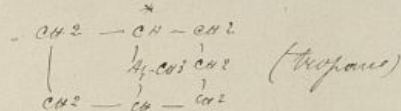
L'OH occupe la même situation que dans la tropine, fait dériver par la transformation de l'égonine en tropine. L'acide au CO_2H , l'acide paralkoxy au même atome de C que l'OH, tenant $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{CO}_2\text{H} \end{matrix}$. En effet, la tropine soumise à l'action du chlorure d'acide cyanhydrique dans un milieu alcool, qu'on peut transformer en α -égonine, est dérivée de l'égonine et ayant certainement l'OH et le CO_2H fixés au même C. D'autre part, elle se transforme en hypotropine $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$ (CO_2H) en amide $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2(\text{CO}_2\text{NH}_2)$, et qu'on la soumette à l'action d'Hoffmann (hypotropanol de teneur) pour la transformer en amine, on obtient une base diacide $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$, l'isotropanamine. Elle est isomérique avec deux autres bases obtenues par réduction de la tropine ou de l'acide de la tropine. Ces deux dernières se transforment l'une dans l'autre sans l'action des alcalis ou l'oxydation, ce qui fait admettre entre elles la même relation qu'entre la tropine et la pseudo-tropine, auxquelles elles correspondent. Elles représentent les deux seules formes possibles, ayant le reste fixé au même atome de C que l'OH dans la tropine. L'isomérie qui existe entre elles et l'isotropanamine est donc une isomérie de position. Et la formule la plus vraisemblable pour l'égonine tient dans ce cas :



dans laquelle l'OH et le CO_2H subissent l'un par rapport à l'autre. Cette hypothèse s'accorde avec la transformation d'un acide β -sitronique très instable dans l'oxydation chimique de l'égonine

Relation entre la formule de l'ecgonine et les propriétés optiques.

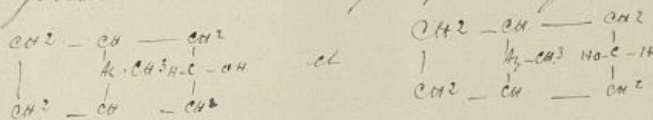
Si, comme les schémas admis par Willstätter pour le tropine, la tropine et la tropine, a voit qu'il y en aient seulement 2 atomes de carbone asymétriques (C^*)



La formule générale de ces corps possédant un plan de symétrie, mais pour chacun de ces atomes de C, les quatre restes substituants sont différents.

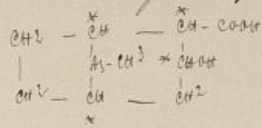
Il n'en est pas de même pour ces corps, en formant un diastère de l'autre Hoff et Le Bel, deux formes de paires rotatoires inverses qui mélangées, donneraient une racémique. Or, en effet, le tartrate de tropine n'a jamais pu être obtenu en deux composés (Willstätter et Bode Ber. D. Ch. 33, 415). La forme existante est donc l'inactive par composition intrinsèque.

Le tropine fondamental étant au point de vue optique inactif par nature, il semble naturel de rechercher dans l'introduction de nouveaux substituants la cause de l'apparition de propriétés optiques dans l'ecgonine et l'anhydroecgonine et de déterminer leur optique de la tropine et de la pseudotropine. Ces deux dernières réalisent les deux formes stéréoisomériques possibles pour le tropine



Ces formules dans lesquelles le groupement CHOH prend le plan de symétrie expliquent bien l'inactivité optique des deux isomères. Mais, si pour représenter l'ecgonine, on rattache un CO_2 à l'un des groupements CH_2 , mais au CHOH le plan de symétrie disparaît et le pouvoir

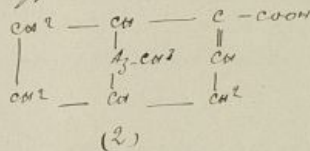
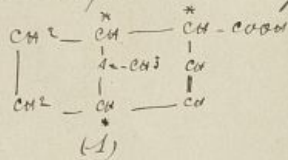
rotation est interprétée. La formule de Niegamine se forme alors
4 atomes de carbone asymétriques.



Elle doit donc pouvoir exister sous plusieurs états optiquement isomériques, qu'on peut grouper en deux séries: les formes dérivant de la molécule de la tropine normale et celles dérivant de la pseudo-tropine.

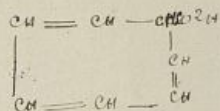
La d-ecgonine obtenue par Tishom et Parquard (Bull. Soc. Ch. 19, 479) par l'action des alcalis sur la d-ecgonine, semble, par exemple, correspondre à la pseudo-tropine, puisque la transformation qui la traduit est réalisée à l'aide des mêmes agents que le passage de la tropine à la pseudo-tropine. La d- et la l-ecgonine ne semblent pas, en effet, être des isomères; leurs pouvoirs rotatoires sont passablement différents en valeur absolue et leurs points de fusion éloignés l'un de l'autre.

L'hydroecgonine est l'isomère, comme l'ecgonine. La formation peut être interprétée de deux façons différentes:



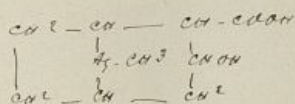
Lequel est de ces deux schémas le plus conforme aux faits observés? La formule (1) se forme 3 carbones asymétriques: elle explique le mieux l'activité optique de l'anhydro-ecgonine, activité optique qui disparaît dans le passage d'écopidine inactive, en même temps qu'il y a départ de CO₂ et par conséquent destruction du -COOH que nous avons considéré comme étant la cause de l'asymétrie de l'ecgonine. Or, une chaîne de C ne peut devenir asymétrique, s'il est directement attaché à une double

liaison : par suite, il faut considérer sous l'anhydride cecgonine, la double liaison comme étant en β - γ par rapport au CO_2H et régler le schéma (2). Cette manière de voir est d'ailleurs d'accord avec la formule de constitution attribuée à l'acide tropilidique-carbamique, à la suite de sa étude expérimentale, l'acide considéré est étant celui qui provient de l'isomérisation de l'anhydride cecgonine. La formule est

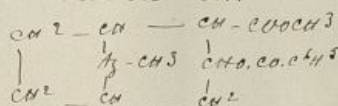


et la double liaison β - γ trouve bien en β - γ par rapport au CO_2H .

Sur un motif la formule la plus vraisemblable pour l'ecgonine est



et celle de la cocaïne sera dès lors :



La structure du noyau fondamental de la cocaïne se trouve ainsi établie indépendamment de celle des alcaloïdes du groupe de l'atropine. Successivement, on arrive à des résultats analogues et le passage de ce groupe au groupe des alcaloïdes du coca a été réalisé par l'homme (Ber. D. Ch. 93, 1338) qui a pu régénérer la tropine par l'action successive de l'acide bromhydrique et de la base sur la tropidine, provenant elle-même du clouage de l'anhydride cecgonine. L'écunumet Willstätter et Jglauer (Ber. D. Ch. 94, 1338) ont obtenu la tropine par réduction de la tropinone, produit de l'oxydation de l'ecgonine. La synthèse des dérivés de la cocaïne paraît devoir être réalisée à partir des alcaloïdes du groupe de l'atropine. Dans cette voie Willstätter a déjà réalisé la synthèse totale de la tropine et celle de la cocaïne à partir de l'atropine.



