



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

Archive ouverte UNIGE

<https://archive-ouverte.unige.ch>

Thèse

1897

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Contribution à l'étude de l'acide nicotique et de quelques-uns de ses dérivés

Sussdorff, Guillaume

How to cite

SUSSDORFF, Guillaume. Contribution à l'étude de l'acide nicotique et de quelques-uns de ses dérivés. Doctoral Thesis, 1897. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:27261

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:27261>

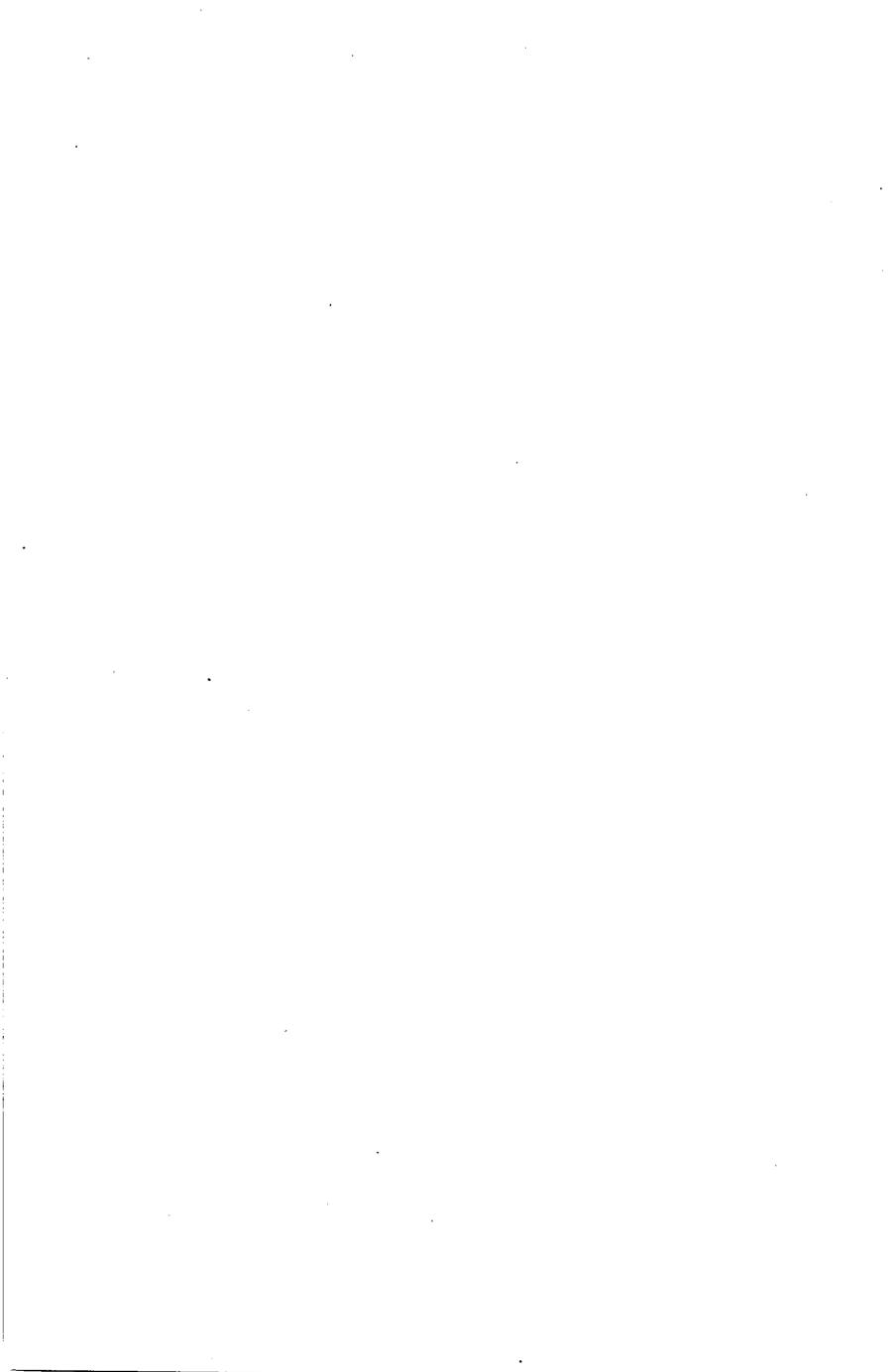
Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:27261](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:27261)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACIDE NICOTIQUE

ET DE QUELQUES-UNS DE SES DÉRIVÉS



CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACIDE NICOTIQUE

ET DE

QUELQUES-UNS DE SES DÉRIVÉS

THÈSE

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

PAR

G. SUSSDORFF

GENÈVE

IMPRIMERIE W. KÜNDIG & FILS, VIEUX-COLLÈGE, 3

1897



*La Faculté des Sciences autorise l'impression de
la présente thèse sans émettre d'opinion sur les
propositions qui y sont contenues.*

Le Doyen de la Faculté :

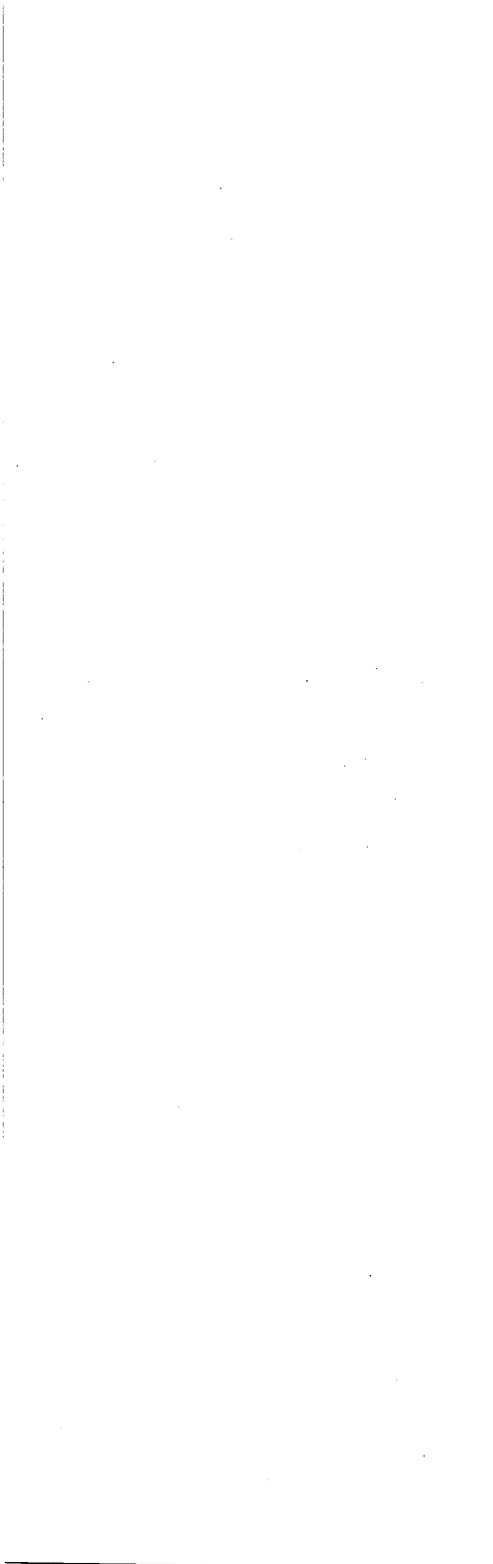
G. OLTRAMARE.

Genève, le 12 Juillet 1897.

A Monsieur Amé PICTET

Professeur de chimie à l'Université de Genève.

Hommage respectueux de vive gratitude.



Ce travail a été fait au laboratoire de chimie de l'Université de Genève, sous la direction de M. le Professeur Amé Picotet.

Je me permets de lui exprimer ici toute ma gratitude pour les précieux conseils qu'il n'a cessé de me prodiguer pendant tout le cours de ces recherches et la bienveillante sollicitude qu'il m'a toujours témoignée.

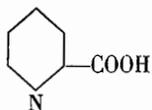
Je prie également M. le Professeur Græbe d'accepter cet hommage de reconnaissance pour l'intérêt qu'il m'a porté pendant la durée de mes études.

G. SUSSDORFF.

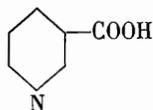
Vertical line of text on the left side of the page.

INTRODUCTION

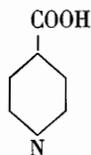
A la pyridine se rattachent trois acides monocarboniques :



Acide picolique
(ac. α -pyridine-carbonique).



Ac. nicotique
(ac. β -pyridine-carbonique).



Ac. isonicotique
(ac. γ -pyridine-carbonique).

Ces trois acides sont connus depuis assez longtemps et ont été le sujet de plusieurs recherches, notamment de la part de M. Skraup qui détermina en 1883 la position des groupes carboxyliques ¹.

Ce sont en même temps des acides faibles et des bases tertiaires faibles. Ils se forment dans diverses circonstances, particulièrement lorsqu'on oxyde les homologues de la pyridine ou certains alcaloïdes naturels qui dérivent de cette base, au moyen des oxydants énergiques tels que le permanganate de potassium, l'acide chromique ou l'acide azotique. Il n'y en a qu'un qui ait été jusqu'ici reproduit synthétiquement à partir de la pyridine : c'est l'acide nicotique.

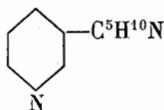
¹ M. 4, 436, 569.

Le présent travail a pour objet de compléter l'étude de cet acide et de quelques-uns de ses dérivés.

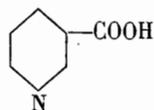
L'acide nicotique présente, en effet, certains avantages sur ses isomères. Il est en premier lieu celui qu'il est le plus facile de préparer et qui se prête par conséquent le mieux à servir de point de départ à l'étude de la série des composés pyridiques qui dérivent des acides (éthers, amides, bétaines, etc.).

Il constitue en second lieu, comme on le sait, le produit d'oxydation de la nicotine, et comme tel, il offre un intérêt particulier au point de vue de la constitution et de la reproduction synthétique de cet alcaloïde important.

La nicotine dérive de la pyridine par remplacement de l'atome d'hydrogène β par un groupe monovalent $C^5H^{10}N$. C'est ce groupe que l'oxydation transforme en un carboxyle, en donnant l'acide nicotique :



Nicotine.



Acide nicotique.

En remplaçant le carboxyle de l'acide nicotique par des chaînes azotées on devait donc arriver à des corps présentant avec la nicotine une certaine analogie de constitution.

Il semblait intéressant de préparer quelques-uns de ces corps pour les comparer à la nicotine, soit au point de vue de leurs propriétés physiques et chimiques, soit à celui de leur action sur l'organisme animal. M. le D^r Paul Binet avait bien voulu se charger de faire l'examen physiologique de ces substances, mais la mort si prématurée de ce savant, survenue il y a quelques mois au moment

où il allait entreprendre les premiers essais, a laissé incomplète cette partie de mon travail.

Les travaux de M. Pinner¹ et ceux de MM. Pictet et Crépieux² ont rendu extrêmement probable que le groupe C^5H^4N de la nicotine renferme un noyau pyrrolique réduit. J'ai fait aussi quelques essais pour remplacer le carboxyle de l'acide nicotique par un noyau de pyrrol, afin d'arriver ainsi, sinon à la nicotine elle-même, du moins à quelques-uns de ses dérivés.

Dans l'exposé des résultats obtenus je me conformerai à l'ordre suivant :

CHAPITRE PREMIER.

Modes de préparation de l'acide nicotique.

§ 1. Préparation de l'acide nicotique à partir de la pyridine.

§ 2. Préparation de l'acide nicotique par oxydation de la nicotine.

CHAPITRE II.

Propriétés et dérivés de l'acide nicotique.

§ 1. Propriétés générales.

§ 2. Ether nicotique.

§ 3. Nicotamide.

§ 4. Méthylnicotamide.

§ 5. Amylnicotamide.

§ 6. Allylnicotamide.

§ 7. Nicotylpipéridine.

§ 8. Nicotanilide.

§ 9. Nicotylparatoluidine.

§ 10. Nicotylorthotoluidine.

¹ B. **25**, 2807; **26**, 292, 765; **27**, 1053, 2861; **28**, 456, 1932.

² B. **28**, 1904.

CHAPITRE III.

Essais de synthèse de corps à noyaux pyridique et pyrrolique.

CHAPITRE IV.

Contribution à l'étude des bétaines de l'acide nicotique.

CHAPITRE V.

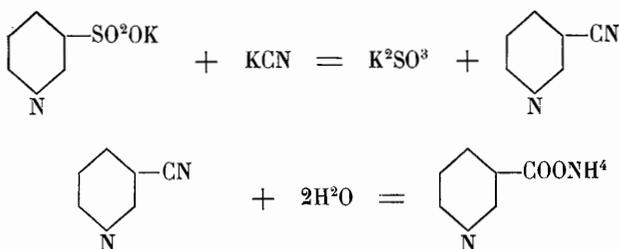
Etude d'un produit accessoire obtenu dans l'oxydation de la nicotine au moyen de l'acide azotique.

CHAPITRE PREMIER

MODES DE PRÉPARATION DE L'ACIDE NICOTIQUE

§ 1. — Préparation de l'acide nicotique à partir de la pyridine.

C'est à M. O. Fischer¹ qu'est due la première préparation de l'acide nicotique à partir de la pyridine ; elle consiste à sulfoner d'abord la pyridine, — par l'action de l'acide sulfurique sur la pyridine, le dérivé sulfoné β seul prend naissance — à chauffer un sel alcalin de ce dérivé avec un cyanure et à saponifier la cyanopyridine ainsi obtenue :



Le grand écueil de cette préparation est, paraît-il, le faible rendement en sulfonate.

¹ B. 15, 63.

En 1895, MM. H. Weidel et E. Murmann¹ ont publié un procédé perfectionné de sulfonation de la pyridine qui, selon ces chimistes, donnerait un rendement en acide sulfonique d'au moins 45 à 50 % de la pyridine employée. Voici, brièvement exposée, la méthode qu'ils ont adoptée, et que j'ai suivie dans trois sulfonations successives.

- Dans un ballon de grandes dimensions, on chauffe à 350° sur le bain de sable pendant 40 à 60 heures un mélange de 200 grammes de pyridine, de 800 grammes d'acide sulfurique fumant (préalablement préparé en additionnant à 750 grammes d'acide sulfurique de 65°,5 B, 250 grammes d'anhydride sulfurique) et de 80 grammes de sulfate d'aluminium calciné. Le sulfate d'aluminium se dissout peu à peu dans la masse qui dégage, outre d'abondantes fumées d'anhydride sulfurique, un peu de pyridine et d'anhydride sulfureux. Pendant toute l'opération il est de rigueur de renouveler de temps en temps l'acide sulfurique évaporé, sinon le rendement baisse. Au bout du temps indiqué tout le sulfate s'est dissous et il reste dans le ballon un épais magma de couleur brune. On ajoute alors une grande quantité d'eau chaude, on traite avec la baryte caustique jusqu'à réaction alcaline et on filtre le sulfate de baryum.

Après distillation de la pyridine non attaquée, l'on fait bouillir la liqueur et on fait passer un courant d'anhydride carbonique qui précipite l'excès de baryte et en même temps l'alumine entrée en solution. On filtre après complète précipitation, on concentre le liquide, et on le traite par le carbonate de potassium.

Il se forme ainsi le *sel potassique de l'acide pyridine-*

¹ M. 16, 749.

β-sulfonique; il se dépose de sa solution à l'état de cristaux anhydres et suffisamment purs pour être employés directement à la seconde opération, la transformation en cyanure.

Quant au rendement, il n'a pas répondu aux espérances que j'avais fondées sur les données de MM. Weidel et Murmann; malgré tous les soins que j'ai appliqués à leur mode de sulfonation, je n'ai pu obtenir dans trois opérations plus de 40 grammes de sulfonate en moyenne en partant de 200 grammes de pyridine.

Pour transformer le sulfonate en cyanure, j'ai introduit un mélange en proportions moléculaires de sulfonate de potassium et de cyanure de potassium dans une cornue en cuivre, et j'ai chauffé fortement et rapidement; la réaction marche vite, la *β-cyanopyridine* formée distille et est recueillie dans un récipient refroidi où elle se condense en une masse cristalline jaunâtre. Par cristallisation dans la pyridine j'ai obtenu de beaux prismes légèrement teintés de jaune et fondant à 48°, point de fusion de la *β-cyanopyridine*.

Malheureusement le rendement est très faible, soit à cause de l'élévation trop rapide de la température, soit par le fait d'une saponification partielle de la cyanopyridine; 40 grammes de sulfonate ont donné en moyenne 6 à 7 grammes de cyanopyridine pure.

C'est une substance qui, abandonnée à l'air, se volatilise en répandant une odeur pénétrante d'amandes amères et vireuse en même temps.

Pour la saponifier, et la transformer en acide nicotique il suffit, d'après M. O. Fischer¹, de la chauffer à 110° avec

¹ B. 15, 62.

un peu d'acide chlorhydrique concentré, d'évaporer ensuite à sec au bain-marie et de traiter par l'eau le résidu composé de sel ammoniac et du chlorhydrate de l'acide nicotique. Une notable partie de l'acide est mise ainsi en liberté sous forme de cristaux grenus incolores. Quant aux eaux-mères on les concentre convenablement et on les traite à froid par l'acétate de sodium; au bout de peu de temps il se dépose le reste d'*acide nicotique* en petits prismes, fusibles de 228° à 229°.

J'ai aussi réussi à convertir la cyanopyridine en acide nicotique en la chauffant pendant une demi-heure avec de la potasse aqueuse; j'ai obtenu de cette façon le sel potassique de l'acide nicotique en solution aqueuse, d'où j'ai retiré l'acide même en passant par le sel cuivrique, opération que je ferai connaître dans le paragraphe suivant.

Le mode de préparation de l'acide nicotique que je viens de décrire est, en somme, long, pénible, peu satisfaisant quant au rendement; en outre il est désagréable par le fait de l'énorme dégagement de fumées suffocantes qui oblige à travailler en plein air. Incontestablement plus avantageux sous tous les rapports et surtout plus expéditif est le procédé qui fera l'objet du prochain paragraphe, et qui consiste à oxyder la nicotine par l'acide azotique.

§ 2. — Préparation de l'acide nicotique par oxydation de la nicotine.

Huber le premier¹ obtint l'acide nicotique en oxydant la nicotine au moyen de l'acide chromique. Après lui

¹ A. **141**, 271; B. **3**, 849.

M. Weidel¹ arriva au même résultat en employant l'acide azotique, et M. Laiblin² en se servant du permanganate.

J'ai répété la préparation d'après ces deux derniers procédés et j'ai trouvé que celui qui est de beaucoup le meilleur, soit sous le rapport du rendement, soit sous celui de la rapidité des opérations, est celui de M. Weidel. Je l'ai dès lors exclusivement employé en le modifiant cependant sur plusieurs points. J'ai trouvé qu'il valait le mieux procéder comme suit :

La nicotine est violemment attaquée par l'acide nitrique; si on laisse tomber quelques gouttes dans de l'acide nitrique concentré, il y a explosion avec inflammation.

Il convient donc de diluer fortement les deux substances avant de les mélanger, et de n'opérer qu'avec de petites quantités à la fois.

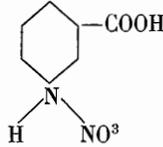
10 grammes de nicotine sont dissous dans 100 grammes d'eau, puis on ajoute 20 grammes d'acide azotique. On verse ensuite cette solution de nitrate de nicotine par petites portions dans 250 grammes d'acide nitrique concentré (mais non fumant) que l'on a introduits dans un ballon rond. Celui-ci est ensuite porté sur le bain-marie et chauffé. La réaction ne tarde pas à se déclarer, et devient assez vive, sans cependant jamais être tumultueuse, et il se dégage d'abondantes vapeurs rutilantes.

Après 2 ou 3 heures elles ont cessé presque entièrement de se produire. Le liquide est alors transvasé dans une cornue et réduit au tiers de son volume par distillation sur le bain de sable. On transvase alors de nouveau dans une capsule et on termine l'évaporation au bain-marie.

¹ A. **165**, 328.

² A. **196**, 129; B. **10**, 2136; **13**, 1212, 1996.

Le résidu constitue une masse cristalline blanche ou légèrement jaunâtre; il est presque entièrement formé du *nitrate de l'acide nicotique*.



On peut le purifier par cristallisation dans l'alcool chaud. Il forme alors de petits prismes incolores, fusibles à 185° et très solubles dans l'eau froide.

Pour retirer l'acide nicotique de son nitrate on peut employer l'un ou l'autre des trois procédés suivants :

1° Par une simple distillation. Le sel est en effet décomposé par la chaleur en ses deux constituants. On l'introduit dans une petite cornue et on le chauffe avec précaution à feu nu. Il se produit très vite une vive réaction et la totalité de l'acide azotique distille. On change alors le récipient et l'on recueille, à une température beaucoup plus élevée, l'acide nicotique sous la forme d'une masse solide et blanche, fusible à 229°.

2° En chauffant le nitrate au bain-marie pendant un quart d'heure avec de l'anhydride acétique. Il se dégage d'abondantes vapeurs rutilantes. Par refroidissement l'acide nicotique cristallise en aiguilles qui fondent sans décomposition à 229°.

3° Par l'intermédiaire de son sel de cuivre. Pour cela le nitrate est dissous dans un excès d'ammoniaque aqueuse et la solution évaporée à sec sur le bain-marie. Le résidu est un mélange de nicotate et de nitrate d'ammoniaque, renfermant en outre une petite quantité (environ 3,5 %

de la nicotine employée) d'un produit accessoire dont je parlerai plus loin. On sépare celui-ci en traitant le mélange par l'eau; le produit accessoire reste non dissous. On filtre et on ajoute au liquide une solution saturée et froide d'acétate de cuivre. L'acide nicotique est alors entièrement précipité à l'état de sel de cuivre lequel, filtré et séché à l'air, constitue une poudre d'un beau bleu de ciel.

Pour en retirer l'acide, il faut se borner à filtrer le précipité, à bien le laver à l'eau froide, puis à le mettre en suspension dans une assez grande quantité d'eau chaude. On dirige alors dans ce mélange un courant d'hydrogène sulfuré que l'on fait passer aussi longtemps que l'on aperçoit encore des particules bleues mélangées au précipité noir de sulfure de cuivre.

A ce moment on chauffe de nouveau le liquide à l'ébullition, afin de redissoudre l'acide nicotique qui pourrait s'être déposé par refroidissement. On filtre et on concentre la solution au bain-marie. Lorsqu'il commence à se déposer des cristaux on interrompt l'opération et on laisse refroidir. Le liquide se prend alors en une masse de petites aiguilles blanches, qui sont l'*acide nicotique* pur, fusible à 229°.

Les eaux-mères de cette cristallisation renferment encore une petite quantité de l'acide, que l'on peut retirer, ou en évaporant à sec, ou en le transformant de nouveau en sel de cuivre que l'on réunit à celui d'une opération subséquente.

Rendements : 34 grammes de nicotine m'ont fourni 21 grammes d'acide nicotique, ce qui représente 81,4 % de la théorie.

Vertical line of text on the left side of the page, possibly a page number or header.

CHAPITRE II

PROPRIÉTÉS ET DÉRIVÉS DE L'ACIDE NICOTIQUE

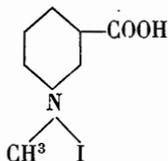
§ 1. — Propriétés générales.

Les propriétés de l'acide nicotique ont déjà été si souvent décrites que je dois me borner à rappeler les principales d'entre elles.

L'acide nicotique cristallise dans l'eau chaude ou dans l'alcool étendu en petits prismes blancs, fusibles à 229°. Il est facilement soluble dans l'alcool chaud et dans l'eau chaude, peu soluble dans l'eau froide et insoluble dans l'éther. Il distille presque sans décomposition; on perçoit cependant dans cette opération une légère odeur de pyridine.

Il réunit, comme l'on sait, les caractères d'une base tertiaire et d'un acide; il peut former, en effet, des sels avec les bases, et d'un autre côté il est capable de fournir des combinaisons avec les acides, tels que l'acide chlorhydrique, etc., et des sels doubles, tels qu'un chloromercure, un chloroplatinate et d'autres.

Iodométhylate de l'acide nicotique.



Je l'ai obtenu en dissolvant l'acide nicotique dans l'alcool méthylique, en ajoutant un excès d'iodeure de méthyle et en chauffant ce mélange pendant 2 à 3 heures au bain-marie dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant. Par refroidissement et addition d'un peu d'éther il cristallise de petites aiguilles jaunâtres, fusibles de 217° à 218°, insolubles dans le chloroforme et dans l'éther, solubles dans l'alcool et dans l'eau.

Dosage d'iode.

0^{gr},1444 de substance ont donné 0^{gr},1285 AgI.

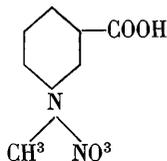
Calculé pour C⁷H⁸NO²I

Trouvé

I 47,83 %

48,03 %

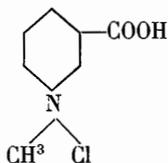
MÉTHYLNITRATE DE L'ACIDE NICOTIQUE.



Je l'ai obtenu dans le dosage d'iode précédent.

La liqueur filtrée de l'iodure d'argent, puis débarrassée de l'excès de nitrate d'argent par l'hydrogène sulfuré, abandonne après évaporation à sec une masse cristalline jaunâtre qui constitue le méthylnitrate. Il cristallise dans l'alcool additionné d'un peu d'éther en petits prismes teintés de jaune, fusibles de 190° à 191° en se décomposant.

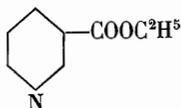
CHLOROMÉTHYLATE DE L'ACIDE NICOTIQUE.



Je l'ai préparé en agitant la solution aqueuse de l'iodométhylate avec du chlorure d'argent fraîchement préparé et bien lavé. La solution filtrée est ensuite évaporée; elle laisse un résidu cristallin incolore. En dissolvant celui-ci dans l'alcool et en ajoutant de l'éther sec, on obtient des aiguilles plates incolores qui fondent à 249° en se décomposant. Ce sel est très soluble dans l'eau, à laquelle il communique une réaction acide.

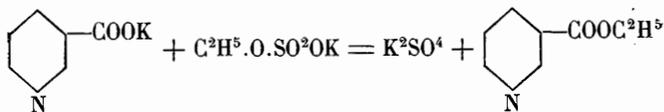
Il est identique au *chlorhydrate de trigonelline* (voir plus loin).

§ 2. — Nicotate d'éthyle.



Les deux procédés au moyen desquels le nicotate d'éthyle a déjà été obtenu sont :

1° L'action en tube scellé d'un sulfovinat sur l'acide nicotique :



2° L'action de l'acide chlorhydrique sec et gazeux sur une solution alcoolique d'acide nicotique.

C'est ce dernier mode d'éthérification que j'ai mis à profit pour préparer l'éther nicotique dont j'avais besoin ; je me suis efforcé de le perfectionner et j'y ai réussi dans une certaine mesure. Voici comment j'ai procédé :

20 grammes d'acide nicotique sont mis en suspension à l'état très finement pulvérisé dans environ 150 cc. d'alcool. Dans cette solution je fais passer lentement un courant d'acide chlorhydrique gazeux sec, en refroidissant, jusqu'à complète saturation. Le tout est ensuite chauffé au bain-marie jusqu'à ce que la plus grande partie de l'alcool (à peu près les $\frac{3}{4}$) soit chassée, puis je laisse reposer jusqu'au lendemain. Il y a alors au fond du ballon le tiers ou le quart de l'acide (sous forme de chlorhydrate) non attaqué. La solution alcoolique surnageante est décantée dans une capsule et évaporée sur le bain-marie jusqu'à consistance pâteuse, mais non jusqu'à siccité, car il y aurait alors saponification.

Quant au résidu il peut être de nouveau additionné d'alcool et soumis à une nouvelle éthérification. Pour mettre finalement l'éther nicotique formé en liberté j'ai ajouté à la solution alcoolique concentrée d'abord un peu d'une solution de carbonate de sodium, puis de carbonate de sodium en poudre, tant qu'il se dégage de l'acide carbonique. L'éther nicotique se sépare alors sous la forme d'une huile plus ou moins colorée ; il en reste cependant beaucoup en solution.

Le tout est agité deux fois avec une grande quantité d'éther et la solution éthérée séchée sur le carbonate de potassium fondu.

La solution éthérée évaporée laisse comme résidu un

liquide rougeâtre qui constitue l'éther nicotique. Pour le purifier je l'ai soumis à la distillation à la pression ordinaire; il passe presque entièrement entre 218° et 221°. Le point d'ébullition exact est 220°-221° sous la pression de 724 mm.

La solution aqueuse qui a été agitée avec l'éther renferme une assez grande quantité de nicotatate de sodium. On peut en retirer l'acide en la saturant par l'acide chlorhydrique pour décomposer les carbonates, en l'évaporant presque à sec et en redissolvant dans l'ammoniaque; on précipite ensuite par l'acétate de cuivre et on traite le nicotatate de cuivre comme il a été dit ci-dessus.

Rendements : 20^{gr},5 d'acide nicotique m'ont donné 11^{gr},4 d'éther nicotique, plus 8 gr. d'acide régénéré, ce qui correspond à un rendement de 74,5 % de la théorie.

En 1894, M. E. Fischer ¹ a trouvé un excellent mode d'éthérification de l'acide benzoïque, qui lui permit de réaliser un rendement de 90 %; il consiste à chauffer pendant trois heures au réfrigérant ascendant, l'acide benzoïque en solution alcoolique avec un peu d'acide sulfurique concentré. C'est par ce procédé que j'ai aussi cherché à préparer l'éther nicotique; mais en l'appliquant à l'acide nicotique j'ai pu constater que celui-ci ne se comporte pas comme l'acide benzoïque. Le rendement est mauvais: en partant de 11^{gr},5 d'acide nicotique traité de la manière indiquée avec 35 gr. d'alcool absolu et 5 gr. d'acide sulfurique concentré, je ne suis arrivé qu'à 4 gr. d'éther nicotique. La formation de résine complique malheureusement la tâche et appauvrit le rendement.

C'est en combinant ce mode d'éthérification avec celui

¹ B. 28, 3252.

relaté plus haut que je suis parvenu à améliorer sensiblement le rendement en éther. Après une série d'essais, j'ai adopté la méthode suivante comme la plus avantageuse, et dont les détails sont tout à fait analogues à ceux exposés plus haut :

J'ai dissous 12^{gr},5 d'acide nicotique dans environ 200 cc. d'alcool ordinaire, j'ai ajouté 4 à 5 grammes d'acide sulfurique pur et concentré, puis j'ai fait arriver dans cette solution chauffée au réfrigérant ascendant un fort courant de gaz chlorhydrique desséché en le faisant barboter dans de l'acide sulfurique concentré. Au bout de 4 heures en moyenne, la solution refuse le gaz chlorhydrique et l'éthérisation peut être considérée comme terminée; il cristallise alors après refroidissement du sein de la liqueur saturée de petites aiguilles blanches qui constituent le chlorhydrate de l'acide nicotique non attaqué. Dans plusieurs préparations d'éther nicotique où, pour gagner du temps, j'étais partis directement du nitrate de l'acide nicotique, tel qu'il provient de l'oxydation de la nicotine, ce dépôt de cristaux était formé d'un mélange de chlorhydrate d'acide nicotique et de chlorhydrate du corps accessoire déjà mentionné et sur lequel je reviendrai avec plus de détails à la fin de ce travail. Après filtration et concentration de la liqueur au bain-marie jusqu'à consistance sirupeuse je l'ai neutralisée par le carbonate de sodium en poudre; il est bon d'y ajouter aussi un peu de carbonate de sodium en solution aqueuse pour faciliter la neutralisation. L'éther nicotique mis ainsi en liberté se sépare de la solution saline et saturée en couche oléagineuse d'un brun foncé, que j'ai finalement extraite par l'éther. Celui-ci, séché au carbonate de potassium fondu ou au chlorure de calcium fondu, est distillé et laisse

comme résidu l'éther nicotique brut avec un peu de corps accessoire, dont le chlorhydrate était resté en solution, dans les préparations où je m'étais servi du nitrate d'acide nicotique.

Pour purifier l'éther nicotique obtenu de cette façon, il importe de le soumettre d'abord à la distillation sous pression réduite, il est alors rectifiable presque sans altération à la pression ordinaire. La distillation sous pression réduite s'effectue le mieux au bain d'huile dans un ballon à distiller muni d'un autre ballon comme récipient et relié lui-même à la trompe à eau. Il passe d'abord sous 8 mm. de pression un peu d'alcool, j'ai recueilli ensuite tout ce qui distille depuis 100° et j'ai rejeté ce qui passe au-dessus de 130°; quant au résidu non distillable il est formé d'une matière résineuse. L'éther parfaitement pur s'obtient en rectifiant le produit à la pression ordinaire; il passe presque entièrement sans altération de 220° à 221°.

C'est un liquide incolore, jaunissant à l'air, doué d'une odeur particulière, à la fois éthérée et vireuse.

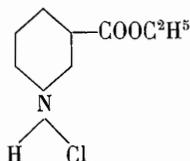
Les rendements que j'ai obtenus par l'emploi de cette méthode ont varié dans mes nombreuses expériences de 6 grammes à 11 grammes d'éther nicotique en partant de 12^{gr},5 d'acide nicotique. Il m'a paru que les éthérifications opérées sur des quantités relativement considérables (par exemple sur le produit d'oxydation de 30 grammes de nicotine) réussissaient moins bien que celles qui ne portaient que sur 10 ou 20 grammes de nicotine oxydée.

Ainsi que je l'ai déjà mentionné, on peut aussi, pour préparer l'éther nicotique, se servir du nitrate de l'acide nicotique brut, tel qu'on l'obtient par l'oxydation de la

nicotine. Il n'est pas nécessaire d'isoler d'abord l'acide nicotique lui-même; on gagne par conséquent beaucoup de temps, et l'opération marche tout aussi bien.

L'éther nicotique peut aussi être préparé, comme je l'ai constaté, en traitant successivement l'acide nicotique par le pentachlorure de phosphore, puis par l'alcool; mais il est moins pur et le rendement est moins bon que dans le procédé précédent.

CHLORHYDRATE DE L'ÉTHÉR NICOTIQUE.



Il se dépose sous la forme d'un précipité blanc lorsqu'on fait passer un courant de gaz chlorhydrique sec dans une solution étherée du nicotat d'éthyle, préalablement desséchée sur le chlorure de calcium.

Il fond à 126°-127°, est légèrement hygroskopique, extrêmement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther.

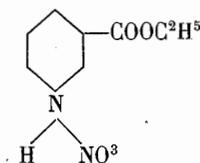
Il possède une saveur fraîche et amère, un peu astringente.

Dosage de chlore.

0^{gr},2696 de substance ont donné 0^{gr},2053 AgCl.

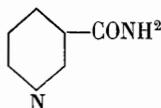
Calculé pour C ⁸ H ¹⁰ NO ² Cl	Trouvé
Cl 18,89 %	18,84 %

NITRATE DE L'ÉTHÉR NICOTIQUE.



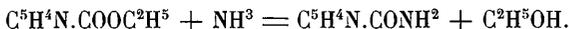
Le nitrate a été obtenu dans le dosage de chlore précédent en dissolvant le chlorhydrate dans l'eau et en ajoutant une solution de nitrate d'argent. Le chlorure d'argent précipité est jeté sur un filtre et l'excès de nitrate d'argent dans la liqueur est détruit par l'hydrogène sulfuré. Le liquide filtré et évaporé à siccité au bain-marie donne une masse cristalline blanche, soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther. Dans l'alcool additionné d'un peu d'éther il a cristallisé de jolies aiguilles blanches, groupées en mamelons, fusibles à 185° en se décomposant.

§ 3. — Nicotamide.



Pour la préparer on ajoute à l'éther nicotique 5 à 6 fois son volume d'ammoniaque aqueuse concentrée et on laisse reposer au moins 12 heures. Les deux liquides, qui forment d'abord deux couches séparées, se mélangent peu à peu et finissent par former une solution limpide. Celle-ci est alors évaporée à sec au bain-marie. Le résidu constitue

une masse cristalline blanche très dure. C'est la *nicotamide* qui a pris naissance selon l'équation suivante :



La nicotamide est très facilement soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme, peu dans l'éther et le benzène et très peu dans la ligroïne. On peut la faire cristalliser dans le benzène bouillant, qui l'abandonne par refroidissement sous la forme de petites aiguilles blanches fusibles à 118°. On peut aussi la dissoudre dans le chloroforme et ajouter lentement de la ligroïne. Elle se dépose alors en aiguilles.

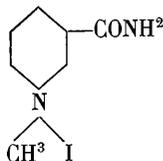
La nicotamide distille vers 290°, mais en subissant une décomposition partielle (probablement en β -cyanopyridine et en eau).

Le rendement, dans la préparation que j'ai indiquée, est très bon, parfois même théorique :

Dans une première opération 7^{sr},07 d'éther nicotique m'ont donné 5^{sr},5 d'amide (théorie 5^{sr},7). Dans une seconde opération, avec 11^{sr},4 d'éther j'ai obtenu 9^{sr},2 d'amide, ce qui est exactement le chiffre calculé.

L'amide nicotique avait été déjà préparée avant moi par M. Pollak ¹.

Iodométhylate de nicotamide.



¹ M. 16, 45.

Je l'ai obtenu en chauffant la nicotamide avec de l'iodure de méthyle en excès au bain-marie en tube fermé pendant une heure. Le résidu est cristallisé plusieurs fois dans l'alcool. Il forme alors des aiguilles plates de couleur jaune pâle, fusibles à 202°, très solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool, insolubles dans l'éther.

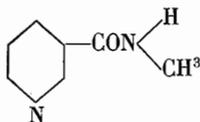
Dosage d'iode.

0^{gr},1925 de substance ont donné 0^{gr},1698 AgI.

Calculé pour C ⁷ H ⁹ N ² OI		Trouvé
I	47,53 %	48,01 %

Ce sel n'est pas décomposé par les alcalis. Traité par l'oxyde d'argent, il fournit une solution très alcaline du méthylhydrate correspondant.

§ 4. — **Méthylnicotamide.**



Je l'ai obtenue de la même manière que la nicotamide par simple contact pendant plusieurs jours d'un mélange d'éther nicotique et d'une solution de méthylamine à 10 % en léger excès. Le mélange évaporé à sec dans une capsule au bain-marie donne une masse cristalline blanche, facilement soluble dans l'eau, dans l'alcool et le chloroforme, moins dans le benzène, insoluble dans la ligroïne. Elle cristallise dans le chloroforme additionné de ligroïne en belles aiguilles plates, atteignant parfois 4 cm. de longueur, et fusibles de 104° à 105°. On peut aussi la recristalliser dans le benzène.

Analyse.

0^{gr},1564 de substance ont donné 0^{gr},3551 CO² et 0^{gr},0827 H²O.

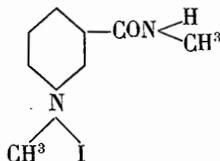
Calculé pour C ⁷ H ⁸ N ² O		Trouvé
C	61,76 %	61,92 %
H	5,88 %	5,87 %

0^{gr},1503 de substance ont donné 27^{cc},8 d'azote à 15°,5 et à 720^{mm},4.

Calculé		Trouvé
N	20,58 %	20,46 %

La méthylnicotamide possède un goût amer peu prononcé. La solution aqueuse de la base ou de son chlorhydrate ne précipite par aucun des réactifs usuels des composés organiques basiques. Seul le chlorure de mercure fournit avec la base libre (mais non avec son chlorhydrate) un précipité floconneux blanc que l'on peut recristalliser dans l'eau chaude.

IODOMÉTHYLATE DE MÉTHYLNICOTAMIDE.



Il se forme aisément par l'action d'un excès d'iode de méthyle sur la méthylnicotamide en solution dans l'alcool méthylique, et en chauffant ce mélange au bain-marie pendant trois heures dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant. Après refroidissement l'iodométhylate cristallise en courtes aiguilles jaunâtres, fusibles à 174°, très solubles dans l'eau froide.

Dosage d'iode.

0^{gr},1956 de substance ont donné 0^{gr},1634 AgI.

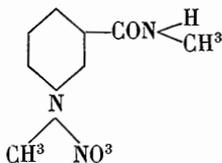
Calculé pour C⁸H¹¹N²OI

Trouvé

I 45,59 %

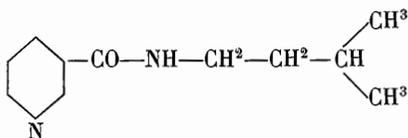
45,12 %

MÉTHYLNITRATE DE MÉTHYLNICOTAMIDE.



Je l'ai obtenu dans le dosage d'iode précédent. La liqueur séparée de l'iodure d'argent est débarrassée de l'excès d'argent par l'hydrogène sulfuré, filtrée, puis évaporée à sec ; il reste une masse cristalline blanche, soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther, cristallisant dans l'alcool additionné d'un peu d'éther en petits prismes blancs, fusibles de 155° à 156° en se décomposant.

§ 5. — Amylnicotamide



Cette substance s'obtient en mélangeant, en solution aqueuse, de l'éther nicotique et de l'amylamine en proportions moléculaires et en abandonnant ce mélange pendant

une semaine. Si l'on évapore ensuite la solution à sec on n'obtient que de l'acide nicotique; il y a alors saponification de l'amide formée. Pour isoler celle-ci il faut agiter la solution avec de l'éther. Celui-ci séché au carbonate de potassium fondu et distillé laisse comme résidu un liquide sirupeux, jaunâtre que j'ai soumis à la distillation sous pression réduite pour l'obtenir à l'état de pureté.

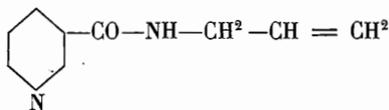
L'amylnicotamide est un liquide visqueux, jaune, doué d'une odeur agréable rappelant celle de l'alcool amylique, et bouillant de 191° à 193° sous une pression de 8 mm.

La combustion de ce produit fournit des chiffres correspondant à la formule de l'amylnicotamide.

0^{gr}, 2641 de substance ont donné 0^{gr}, 6630 CO² et 0^{gr}, 1983 H²O.

	Calculé pour C ¹¹ H ¹⁶ N ² O	Trouvé
C	68,75 %	68,48 %
H	8,33 %	8,40 %

§ 6. — Allylnicotamide.



J'ai essayé d'arriver à ce corps en employant le même procédé que pour l'amylnicotamide : en mélangeant molécule à molécule de l'éther nicotique et de l'allylamine, en laissant reposer ce mélange pendant trois à quatre jours et en l'agitant ensuite avec de l'éther. Après évaporation de ce dernier, préalablement séché au carbonate de potassium fondu, j'ai obtenu une substance sirupeuse et brunâtre,

qui, soumise deux fois à la distillation passe presque entièrement de 315° à 316° et qui constitue alors un liquide visqueux, jaune, possédant une belle fluorescence verte et une odeur empyreumatique très prononcée.

La combustion de ce corps a fourni les chiffres suivants :

0^{gr},2620 de substance ont donné 0^{gr},6241 CO² et 0^{gr},1513 H²O.

Calculé pour C ⁹ H ¹⁰ N ² O		Trouvé
C	66,67 %	64,96 %
H	6,17 %	6,41 %

} I

Ce résultat n'étant pas satisfaisant, j'ai pensé arriver à un produit plus pur en chauffant le mélange d'éther nicotique et d'allylamine (en proportions moléculaires) en tube scellé. Je l'ai d'abord exposé pendant trois heures à la température de 130°, mais aucune réaction entre les deux corps ne s'étant déclarée, j'ai élevé la température à 200° pendant six heures. Le mélange s'est alors converti en un liquide visqueux, jouissant de propriétés basiques et à peu près complètement soluble dans l'éther. Je l'ai purifié en le distillant d'abord sous la pression réduite de 15 mm. et en le rectifiant ensuite à la pression ordinaire.

Il passe presque entièrement de 315° à 316° et possède en outre identiquement les mêmes propriétés que le corps obtenu par le premier procédé.

La combustion a donné les chiffres suivants :

0^{gr},2421 de substance ont donné 0^{gr},5754 CO² et 0^{gr},1506 H²O.

		Trouvé
C	64,80 %	} II
H	6,89 %	

Non satisfait de ce second résultat, j'ai soumis la substance à une deuxième distillation sous pression réduite;

elle passe alors sous la pression de 8mm. presque totalement de 186° à 189°.

La combustion de ce produit a fourni les chiffres ci-dessous :

0^{gr},1916 de substance ont donné 0^{gr},4567 CO² et 0^{gr},1150 H²O.

	Trouvé	
C	65,00 %	} III
H	6,66 %	

L'examen des chiffres obtenus dans ces trois combustions me révèle l'existence d'un mélange invariable et presque exactement en proportions moléculaires d'allylnicotamide et d'éthylnicotamide; en effet, ce dernier corps peut par les procédés de préparation indiqués, tout aussi bien prendre naissance que l'allylnicotamide; on peut supposer que par double décomposition entre le nicotate d'éthyle et l'allylamine, il se forme du nicotate d'allyle et de l'éthylamine, et que ces deux derniers réagissent l'un sur l'autre en donnant de l'éthylnicotamide et de l'alcool allylique.

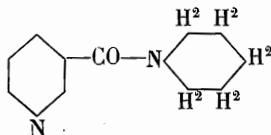
Les formules brutes des deux corps ne diffèrent que par un atome de carbone, et leurs points d'ébullition doivent être très rapprochés.

Les chiffres trouvés m'autorisent à émettre cette opinion :

Calculé pour (C ⁹ H ¹⁰ N ² O + C ⁸ H ¹⁰ N ² O)	Trouvé		
	I	II	III
C	64,96 %	64,80 %	65,00 %
H	6,41 %	6,89 %	6,66 %

Je n'ai pas eu assez de ce mélange à ma disposition pour faire une étude plus complète des deux substances et en particulier pour effectuer leur séparation.

§ 7. — Essai de préparation de la nicotylpipéridine.



J'ai abandonné à lui-même, pendant trois jours, un mélange d'éther nicotique et de pipéridine, étendu de 3 ou 4 volumes d'eau.

Par évaporation de la solution j'ai obtenu une masse cristalline formée de longues aiguilles. J'ai séché celle-ci dans du papier à filtrer, puis je l'ai cristallisée dans le benzène, où elle est très soluble à chaud et très peu à froid. J'ai obtenu ainsi de longues aiguilles incolores, fusibles à 122°. Ce point de fusion ne change pas par une nouvelle cristallisation dans le benzène.

Abandonnée pendant une journée à l'air cette substance en attire l'humidité et devient déliquescente.

La combustion du corps séché sous l'exsiccateur m'a fourni des chiffres qui ne correspondent pas à la nicotylpipéridine $C^{14}H^{14}N^2O$, mais à une substance renfermant une molécule d'eau en plus.

0^{gr},1940 de substance ont donné 0^{gr},4505 CO^2 et 0^{gr},1348 H^2O .

Calculé pour $C^{14}H^{16}N^2O^2$	$C^{14}H^{14}N^2O$	Trouvé
C 63,46 %	69,47 %	63,33 %
H 7,69 %	7,37 %	7,72 %

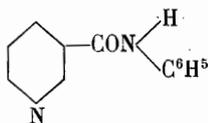
Le produit de la réaction constitue donc non pas la nicotylpipéridine, mais le *nicotate de pipéridine* $C^5H^4N-COOH.C^5H^{14}N$.

En effet, il est immédiatement décomposé à froid par l'acide chlorhydrique en donnant un mélange des chlorhydrates de pipéridine et d'acide nicotique.

L'action de la pipéridine sur l'éther nicotique n'a donc pas lieu de la même manière que celles de la méthylamine et l'amylamine. Il faut admettre ici que l'éther nicotique est saponifié et que l'acide qui en résulte se combine simplement à la pipéridine.

Du reste, la formation des amides à froid et en solution aqueuse semble être limitée aux amines primaires; les bases secondaires ne paraissent pas susceptibles de réagir de la sorte avec l'éther nicotique. Ayant, en effet, voulu encore préparer l'*éthylallylnicotamide* par combinaison de l'éther nicotique avec l'éthylallylamine, j'ai obtenu également un résultat négatif.

§ 8. — Nicotamilide.



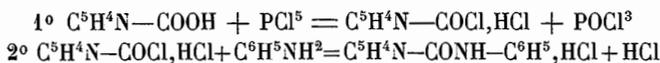
9 grammes d'acide nicotique et 7 grammes d'aniline (quantités équimoléculaires) chauffés à l'ébullition pendant 1 à 2 heures se combinent en donnant un produit solide; mais celui-ci n'est que le nicotate d'aniline.

On n'obtient pas de résultat plus favorable en ajoutant au mélange du chlorure de zinc.

J'ai ensuite chauffé les quantités équimoléculaires des deux corps en tube fermé à 150° pendant cinq heures. Le

produit solide est traité par le carbonate de sodium et agité avec l'éther. Au bout de quelques jours, il se dépose dans la solution étherée de beaux cristaux incolores qui sont la *nicotamilide*. Il vaut beaucoup mieux, pour la préparer, opérer comme suit :

J'ai chauffé un mélange d'acide nicotique et de pentachlorure de phosphore, en proportions moléculaires, au bain-marie; une réaction se produit bientôt, la masse fond peu à peu en brunissant; lorsqu'elle est terminée, j'arrose avec précaution le produit obtenu avec de l'aniline jusqu'à ce que la réaction, d'abord très violente, se soit complètement apaisée. Comme l'indiquent les équations suivantes il s'est formé dans ces deux opérations le chlorhydrate de nicotamilide :



Je traite ensuite la masse brune et pâteuse par l'eau bouillante qui en extrait le chlorhydrate de nicotamilide et les composés phosphorés de l'aniline qui se forment aussi dans la réaction. Je laisse refroidir et je filtre pour séparer un résidu gommeux, brun et insoluble. Il suffit alors pour mettre la base en liberté de la précipiter par un alcali ou par un carbonate alcalin quelconque : la soude, l'ammoniaque, les carbonates de sodium et d'ammonium précipitent également bien. La nicotamilide ne tarde pas à cristalliser et se présente en petites aiguilles, légèrement teintées de jaune, fusibles à 84°. Une seconde cristallisation dans l'eau bouillante la purifie complètement et la fait déposer après refroidissement en fines aiguilles feutrées, blanches, et fondant à 85°. Elle est soluble dans l'eau chaude, dans l'alcool, le benzène et le

chloroforme, insoluble dans l'eau froide et dans la ligroïne. Cristallisée dans l'alcool dilué elle présente le même point de fusion : 85° ; dans un mélange de benzène et de ligroïne ou de chloroforme et de ligroïne, par contre, il se forme de courtes aiguilles légèrement jaunâtres, fusibles à 120° . Cette différence de points de fusion m'a fait supposer que la nicotanolide contenait dans le premier cas de l'eau de cristallisation, et en effet, lorsqu'elle est exposée à la température de 110° elle fond et perd deux molécules d'eau. La substance anhydre constitue après refroidissement une masse cristalline, un peu jaunâtre, fusible à 132° .

Dosage de l'eau de cristallisation.

0^{gr},7562 de substance cristallisée dans l'eau et chauffée pendant une heure à 110° ont perdu 0^{gr},1193 d'eau.

Calculé pour $C^{12}H^{10}N^2O + 2H^2O$		Trouvé
H ² O	15,38 %	15,77 %

L'analyse de la substance anhydre a donné des résultats conformes à ceux qu'exige la formule $C^{12}H^{10}N^2O$.

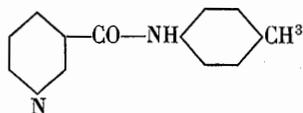
0^{gr},2073 de substance ont donné 0^{gr},5546 CO² et 0^{gr},0971 H²O.

Calculé pour $C^{12}H^{10}N^2O$		Trouvé
C	72,72 %	72,96 %
H	5,05 %	5,20 %

0^{gr},2136 de substance ont donné 27^{cc},4 d'azote à 17° et à 715^{mm},1.

	Calculé	Trouvé
N	14,14 %	13,92 %

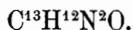
§ 9. — Nicotylparatoluidine.



J'ai obtenu ce corps exactement de la même manière que la nicotanilide en faisant réagir la paratoluidine sur le chlorure de nicotyle. La réaction s'effectue cependant bien moins énergiquement que dans le cas précédent et j'ai même dû recourir à l'aide de la chaleur pour l'activer. Pour isoler la base de son chlorhydrate je l'ai précipitée par le carbonate de sodium.

La nicotylparatoluidine est insoluble dans l'eau froide, assez facilement soluble dans l'alcool, plus difficilement dans l'eau chaude d'où elle cristallise après purification en superbes aiguilles aplaties, flexibles, légèrement teintées de jaune, atteignant 5 à 6 cm. de longueur et fusibles à 150°. Elle ne contient pas d'eau de cristallisation.

Les chiffres qu'a fournis l'analyse coïncident avec ceux de la nicotylparatoluidine:



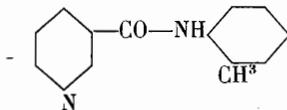
0^{gr},1455 de substance ont donné 0^{gr},3939 CO² et 0^{gr},0757 H²O.

Calculé pour $C^{13}H^{12}N^2O$		Trouvé
C	73,58 %	73,83 %
H	5,66 %	5,78 %

0^{gr},1699 de substance ont donné 20^{cc},4 d'azote à 18°,5 et à 730^{mm},2.

Calculé pour $C^{13}H^{12}N^2O$		Trouvé
N	13,21 %	13,52 %

§ 10. — Nicotylorthotoluidine.



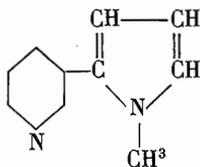
Elle se prépare de la même manière que le corps précédent. La réaction étant cette fois-ci plus vive, il convient de chauffer très peu, de façon à éviter la formation d'une trop grande quantité de résine, ce qui est le grand écueil dans cette préparation. Le rendement est très faible; j'ai néanmoins réussi à isoler suffisamment de base de son chlorhydrate au moyen du carbonate de sodium pour en étudier ses propriétés. C'est un corps presque insoluble dans l'eau froide, soluble dans l'alcool et dans l'eau chaude où il cristallise en très petites aiguilles blanches, fusibles à 240°.

Je n'ai malheureusement pu disposer d'une assez grande quantité pour en faire l'analyse.

CHAPITRE III

ESSAIS DE SYNTHÈSE DE CORPS A NOYAUX PYRIDIQUE ET PYRROLIQUE

Les essais qui suivent ont été exécutés rapidement sans isoler les corps obtenus, et dans le seul but d'examiner s'il'était possible d'unir un noyau pyridique en position β avec un noyau pyrrolique, en un mot, si l'on peut réaliser ainsi la synthèse de la nicotine (substance-mère de la nicotine) dont la constitution est exprimée par la formule :

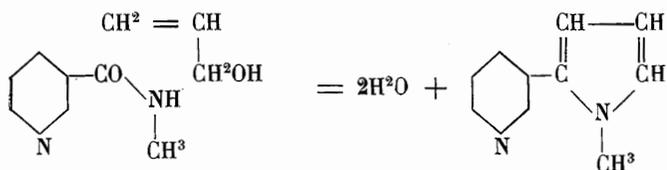


Pour vérifier le résultat de ces essais, je me suis servi de la réaction du bois de sapin, expérience caractéristique pour le pyrrol et ses dérivés et qui permet de déceler les plus petites traces de ces corps.

Ces essais reposent sur la condensation par élimination d'eau de dérivés amidés de l'acide nicotique et de dérivés allyliques; les substances qui m'ont semblé se prêter le mieux à de pareilles condensations et dont je me suis occupé sont d'une part

la méthylnicotamide et l'alcool allylique, et d'autre part le sel potassique de la méthylnicotamide et l'iodure d'allyle.

Dans le premier cas la réaction se ferait avec départ de deux molécules d'eau selon l'équation suivante :



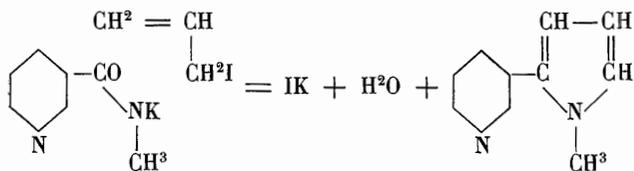
J'ai chauffé dans ce but un mélange de méthylnicotamide et d'alcool allylique en proportions moléculaires dans un tube scellé pendant trois heures à la température de 160° à 170°.

Il s'est formé un liquide brun qui a donné très nettement la réaction des pyrroles en colorant le bois de sapin en rouge violet.

Il en résulte que la fermeture d'un noyau pyrrolique uni à un noyau pyridique en position β est possible.

J'ai répété le même essai en ajoutant au mélange du chlorure de zinc comme agent déshydratant; en opérant exactement de la même manière le tout s'est résinifié, un déshydratant est par conséquent inutile et nuisible.

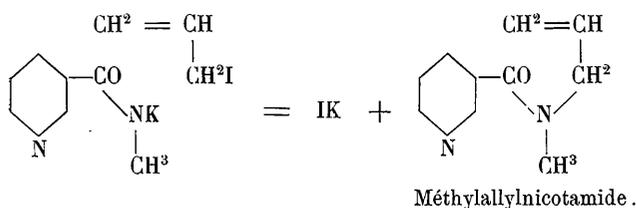
Si l'on applique le mécanisme de cette réaction au second cas, on aura l'équation suivante :



Pour préparer le sel potassique de la méthylnicotamide j'ai dissous celle-ci dans le benzène et j'ai ajouté, sur le bain-marie et au réfrigérant ascendant, par petites portions, du potassium. La réaction s'effectue très bien avec dégagement d'hydrogène et formation d'une poudre cristalline jaunâtre qui constitue le sel potassique de la méthylnicotamide.

Pour effectuer ensuite la réaction avec l'iodure d'allyle j'ai d'abord enlevé par voie mécanique l'excès de potassium, et j'ai ajouté goutte à goutte au sel potassique en suspension dans le benzène, sur le bain-marie, de l'iodure d'allyle. Malheureusement la réaction paraît ne s'accomplir qu'incomplètement et ne s'arrêter qu'au produit intermédiaire, la *méthylallylnicotamide*. La liqueur prend peu à peu une teinte jaunâtre, puis à mesure que j'ajoute l'iodure d'allyle elle se colore en rouge comme celui-ci; le dépôt, par contre, jaune au commencement de la réaction, se décolore et constitue finalement une poudre cristalline blanche, qui n'est autre chose que de l'iodure de potassium, ainsi que me l'a démontré une simple analyse qualitative.

La réaction a eu donc lieu de la façon suivante :



Pour en effectuer la seconde phase, élimination d'une molécule d'eau et fermeture du noyau pyrrolique, j'ai

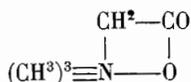
pensé que ce départ d'eau se ferait certainement en distillant le produit intermédiaire obtenu avec la chaux. A cet effet, j'ai filtré la solution benzénique et j'ai chassé le benzène sur le bain-marie. Le résidu constitue une substance visqueuse brun clair qu'il m'a été impossible de cristalliser dans aucun des agents de cristallisation usuels. J'en ai imprégné de la chaux grossièrement pulvérisée, j'ai introduit le tout dans un tube fermé à une extrémité et j'ai chauffé sur un fourneau à combustion. Il a distillé un liquide doué d'une odeur particulière très désagréable, qui n'a pas donné la réaction des pyrrols.

L'on ne peut, par conséquent, effectuer dans ces conditions le départ d'une molécule d'eau et fermer le noyau pyrrolique.

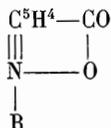
CHAPITRE IV

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES BÉTAÏNES DE L'ACIDE NICOTIQUE

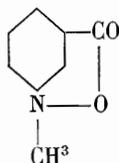
La bétaïne est, comme l'on sait, l'anhydride interne du méthylhydrate de l'acide diméthylamino-acétique. Sa constitution est exprimée par la formule



Par analogie de constitution on a désigné sous le nom de bétaïnes des acides pyridiques des corps possédant la formule générale

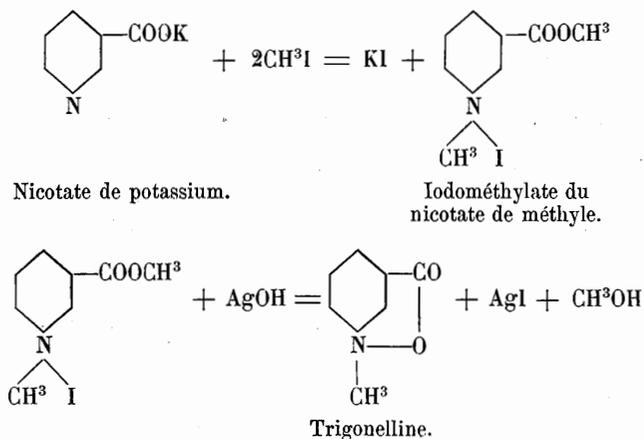


Le représentant le mieux connu de cette classe de corps est la *trigonelline* ou *méthylbétaïne nicotique*.



La trigonelline a été découverte en 1885 par Jahns¹ dans les semences du fenu-grec (*Trigonella Fœnum græcum*). Elle se rencontre également dans les graines du chanvre, du pois, et de l'avoine.

Sa constitution est prouvée par sa synthèse, qui a été réalisée en 1886 par M. Hantzsch² en chauffant le nicotatate de potassium à 150° avec l'iodure de méthyle, et en traitant le produit par l'oxyde d'argent :



Je me suis demandé si l'on ne pourrait pas obtenir ce corps par une voie plus courte, en traitant tout simplement l'iodométhylate d'acide nicotique par l'oxyde d'argent.

J'ai dissous l'iodométhylate dans l'eau et j'ai ajouté à froid et par petites portions de l'oxyde d'argent fraîchement préparé, bien lavé et délayé dans de l'eau. L'oxyde

¹ B. 18, 2518.

² B. 19, 31.

devient immédiatement jaune en se transformant en iodure. J'ai continué l'introduction de l'oxyde, en agitant constamment le mélange, jusqu'à ce que la liqueur ne renferme plus d'iode. Elle est alors filtrée et évaporée à siccité. On obtient un résidu cristallin, très soluble dans l'eau, mais non hygroscopique. J'ai trouvé que le meilleur moyen pour purifier la substance consiste à la dissoudre dans l'alcool méthylique, puis d'ajouter de l'éther sec; elle se dépose alors en petites aiguilles incolores.

Une combustion a fourni des chiffres conformes à ceux qu'exige la trigonelline.

0^{gr},1508 de substance ont donné 0^{gr},2981 CO² et 0^{gr},0787 H²O.

	Calculé pour C ⁷ H ⁹ NO ³	Trouvé
C	54,19 %	53,91 %
H	5,80 %	5,79 %

Les propriétés de la substance et de ses sels sont identiques à celles qu'ont indiquées Jahns¹ et Schultze et Frankfurt² pour la trigonelline.

Soumise à l'action de la chaleur, elle se décompose et noircit vers 180° sans présenter de point de fusion net. Elle est extrêmement soluble dans l'eau, assez peu soluble dans l'alcool et insoluble dans l'éther. Ses solutions sont neutres au tournesol.

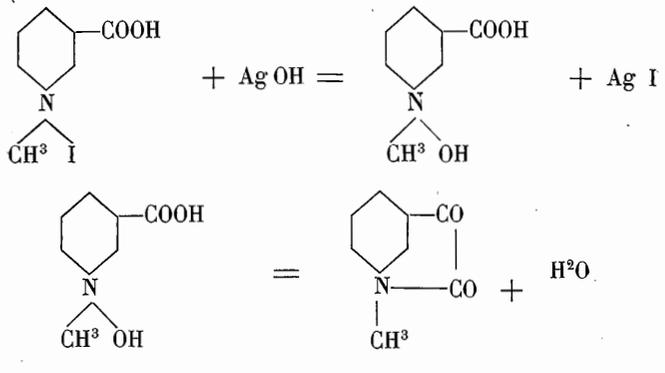
Son chlorhydrate forme, par cristallisation dans un mélange d'alcool et d'éther, des paillettes quadrangulaires incolores, fusibles à 248° en se décomposant. Il est identique au chlorométhylate de l'acide nicotique (voir plus haut).

¹ B. 20, 2840.

² B. 27, 769.

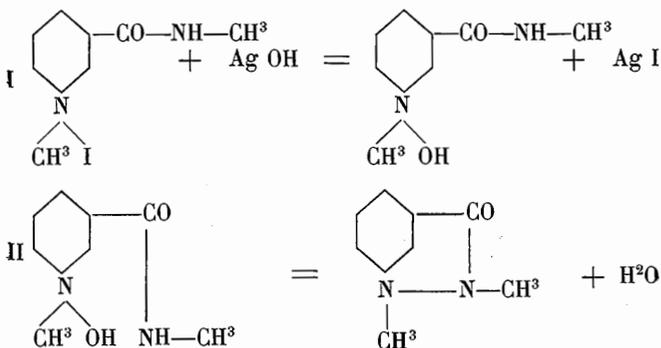
D'après les deux auteurs que je viens de citer, le sel le plus caractéristique de la trigonelline serait le chloraurate. Celui-ci se présenterait sous deux formes différentes, suivant qu'on le cristalliserait dans l'eau chaude ou dans l'acide chlorhydrique. Dans le premier cas on obtiendrait des aiguilles fusibles à 186° (J), 185° (S et F), dans le second des paillettes fusibles à 198° (J), 197° (S et F). J'ai dissous le chlorhydrate dans l'eau et j'ai ajouté un excès de chlorure d'or ; il s'est formé un volumineux précipité jaune pâle. En dissolvant une partie de celui-ci dans l'eau chaude, et en laissant refroidir, j'ai obtenu de fines aiguilles jaunes, groupées en pinceaux, dont le point de fusion était 183° ; il ne s'est pas modifié après une nouvelle cristallisation. Une seconde portion du précipité a été dissoute dans l'acide chlorhydrique dilué ; par refroidissement il s'est déposé des paillettes carrées, brillantes, dont le point de fusion était situé à 197°.

Ces données montrent l'identité de ma base avec la trigonelline naturelle. Elle se forme, à partir de l'iodométhylate de l'acide nicotique selon les deux équations suivantes :



En traitant de la même manière les iodométhylates des amides nicotiques on pouvait s'attendre à obtenir des composés particuliers dans lesquels l'azote de l'amide serait lié à celui du noyau pyridique, et auxquels on aurait pu donner le nom de *bétazines*.

L'iodométhylate de méthylnicotamide, par exemple, pouvait réagir selon les deux équations suivantes :



Dans ce but j'ai traité de l'iodométhylate de méthylnicotamide par l'oxyde d'argent.

J'ai obtenu ainsi une solution très alcaline renfermant évidemment le *méthylhydrate* correspondant. Je l'ai évaporée à sec au bain-marie, opération pendant laquelle se développe l'odeur de la méthylamine. Le résidu constitue une masse cristalline facilement soluble dans l'eau froide avec réaction neutre. Par cristallisation dans l'alcool méthylique et éther il se transforme en petites aiguilles blanches qui noircissent sans fondre vers 180°. Elles sont très solubles dans l'alcool méthylique et éthylique, moins dans le chloroforme et insolubles dans l'éther. Ces propriétés sont celles de la *trigonelline* (voir plus haut).

Ce résultat est confirmé par l'analyse :

Dosage de l'eau de cristallisation.

0^{gr},1458 de substance chauffée à 110° pendant une heure ont perdu 0^{gr},0172 d'eau.

Calculé pour C ⁷ H ⁷ NO ² , H ² O	Trouvé
H ² O 11,61 %	11,79 %

Analyse.

0^{gr},1593 de substance ont donné 0^{gr},3171 CO² et 0^{gr},0841 H²O.

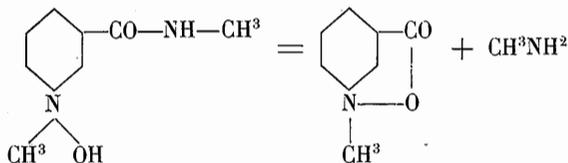
Calculé pour C ⁷ H ⁹ NO ³	Trouvé
C 54,19 %	54,28 %
H 5,81 %	5,86 %

0^{gr},1458 de substance ont donné 11^{cc},8 d'azote à 15° et à 726^{mm},4.

Calculé pour C ⁷ H ⁹ NO ³	Trouvé
N 9,03 %	9,05 %

Le chlorhydrate de la substance cristallise dans l'alcool par addition d'éther en paillettes quadrangulaires incolores qui fondent à 248°, en se décomposant, comme celui de la trigonelline préparée par d'autres procédés.

Dans l'action de l'oxyde d'argent sur l'iodométhylate de méthylnicotamide il ne se forme donc pas de bétazine; le méthylhydrate de méthylnicotamide, primitivement formé se décompose lorsqu'on chauffe sa solution aqueuse, en donnant non pas de l'eau et une bétazine, mais bien de la méthylamine et de la trigonelline, selon l'équation suivante :



CHAPITRE V

ETUDE D'UN PRODUIT ACCESSOIRE OBTENU DANS L'OXYDATION DE LA NICOTINE AU MOYEN DE L'ACIDE AZOTIQUE

Avant de clore ce travail, je tiens à revenir avec quelques détails sur un corps que j'ai déjà cité dans les chapitres I et II à propos de l'oxydation de la nicotine par l'acide azotique et de la préparation de l'éther nicotique.

Cette substance a présenté de réelles difficultés pour l'obtenir à l'état de pureté complète. Malgré toutes les précautions que j'ai prises en essayant de la purifier par les moyens les plus divers, il y reste attaché des traces d'un corps étranger, dont je ne puis m'expliquer la provenance et qui est cause que les premières analyses que j'en fis ne sont point satisfaisantes.

J'ai tout d'abord cherché à purifier le corps provenant de l'oxydation de la nicotine (cf. chap. I, § 2). A l'état brut, tel qu'on l'obtient dans cette opération, il se présente sous la forme d'une poudre cristalline brune qui, lavée à l'alcool et séchée, fond mal vers 276°. C'est une substance très difficilement soluble dans l'éther et dans l'alcool froid, assez facilement dans l'alcool chaud et dans le phénol,

très soluble dans les alcalis et dans les acides minéraux, complètement insoluble dans l'eau, même à chaud. Le seul agent de cristallisation est l'alcool chaud additionné d'un peu d'eau; après trois cristallisations successives ce corps se présente en petits prismes blancs légèrement teintés de jaune, groupés de telle façon qu'ils prennent l'aspect d'une arête de poisson, fondant mal vers 276°; chauffé avec précaution quelques degrés plus haut il se sublime avec légère décomposition en petites aiguilles blanches fusibles de 268° à 269°.

En voici une première analyse :

0^{gr},1715 de substance ont donné 0^{gr},3252 CO² et 0^{gr},0522 H²O.

Calculé pour (C ⁴ H ³ N ² O) ⁿ		Trouvé
C	50,52 %	51,71 %
H	3,15 %	3,38 %

0^{gr},1856 de substance ont donné 47^{cc},8 d'azote à 17°,5 et à 720^{mm},8.

Calculé pour (C ⁴ H ³ N ² O) ⁿ		Trouvé
N	29,47 %	29,59 %

Une seconde analyse de ce corps, retiré d'une préparation d'éther nicotique à partir du nitrate d'acide nicotique brut (cf. chapitre II, § 2), par décantation et cristallisation du résidu dans l'alcool, m'a fourni les chiffres suivants :

0^{gr},1870 de substance ont donné 0^{gr},3515 CO² et 0^{gr},0572 H²O.

Calculé pour (C ⁴ H ³ N ² O) ⁿ		Trouvé
C	50,52 %	51,26 %
H	3,15 %	3,39 %

0^{gr},1968 de substance donnèrent 51^{cc},8 d'azote à 21° et à 736^{mm},2.

Calculé pour (C ⁴ H ³ N ² O) ⁿ	Trouvé
N 29,47 %	29,61 %

J'ai ensuite tenté de mettre à profit la grande solubilité de cette substance dans les alcalis pour l'obtenir à l'état pur. Cette propriété dénote l'existence de groupes faiblement acides, tels que NO², NO, OH; en effet, la substance primitive est facilement précipitée de sa solution alcaline par des acides faibles comme l'acide acétique et l'anhydride carbonique. Les solutions alcalines elles-mêmes sont d'un beau jaune orangé.

Le produit qui se dépose par précipitation au moyen de l'anhydride carbonique d'une solution ammoniacale ne diffère cependant aucunement du premier que j'ai obtenu par simple cristallisation dans l'alcool dilué; il se présente en poudre cristalline blanche, légèrement teintée de jaune, fondant mal de 270° à 280°.

Une analyse de ce corps m'a donné les résultats suivants:

0^{gr},1775 de substance ont donné 0^{gr},3320 CO² et 0^{gr},0535 H²O.

Calculé pour (C ⁴ H ³ N ² O) ⁿ	Trouvé
C 50,52 %	50,98 %
H 3,15 %	3,32 %

0^{gr},1780 de substance ont donné 47^{cc},3 d'azote à 18°,5 et à 718^{mm},6.

Calculé pour (C ⁴ H ³ N ² O) ⁿ	Trouvé
N 29,47 %	29,43 %

Une cristallisation dans l'alcool de ce même corps n'a pas amélioré le résultat de l'analyse:

0^{gr},1646 de substance ont donné 0^{gr},3124 CO² et 0^{gr},0496 H²O.

Calculé pour (C ⁴ H ³ N ² O) ⁿ		Trouvé
C	50,52 %	51,76 %
H	3,15 %	3,34 %

J'ai fait encore une dernière tentative pour purifier cette substance accessoire, au moyen de son chlorhydrate et de son nitrate. Comme je l'ai dit dans la préparation de l'éther nicotique (chapitre II, § 2), le chlorhydrate se présente en petites aiguilles légèrement teintées de jaune, mélangées au chlorhydrate d'acide nicotique non attaqué. Il se dissout aisément dans l'ammoniaque en donnant une solution jaune orangé, d'où un courant d'anhydride carbonique précipite la base elle-même, tandis que le nicotat d'ammonium reste en solution. La base filtrée et lavée convenablement et redissoute à chaud dans l'acide chlorhydrique pur et concentré donne après refroidissement un beau chlorhydrate sous forme de longues aiguilles soyeuses, légèrement jaunâtres, très solubles dans l'eau chaude, un peu moins dans l'eau froide, et fusibles à 285° après dessiccation sur une plaque poreuse.

En traitant sa solution aqueuse par le nitrate d'argent pour procéder au dosage de chlore, j'ai observé qu'il se forme un volumineux précipité jaune; jeté sur un filtre et traité à son tour par l'acide azotique pur et dilué il se dissout presque entièrement, et il ne reste que le chlorure d'argent blanc à doser. Cette substance jaune constitue évidemment un sel d'argent du produit accessoire.

Le dosage de chlore a fourni le résultat suivant :

0^{gr},1490 de substance ont donné 0^{gr},0946 AgCl.

Calculé pour (C ⁴ H ³ N ² O) ² ,HCl		Trouvé
Cl	15,67 %	15,70 %

La base que j'ai isolée de ce chlorhydrate par le moyen indiqué plus haut fond cette fois nettement à 270° ; elle se présente aussi en poudre cristalline blanche légèrement teintée de jaune.

L'analyse m'a donné les chiffres suivants :

0^{gr},1710 de substance donnèrent 0^{gr},3159 CO² et 0^{gr},0567 H²O.

Calculé pour (C ⁴ H ³ N ² O) ⁿ	Trouvé
C 50,52 %	50,38 %
H 3,15 %	3,68 %

0^{gr},1534 de substance ont donné 39^{cc},4 d'azote à 16° et à 734 mm.

Calculé pour (C ⁴ H ³ N ² O) ⁿ	Trouvé
N 29,47 %	29,31 %

Le sel d'argent dont j'ai signalé l'existence plus haut m'a semblé pouvoir fournir quelques indices sur la formule empirique du corps accessoire, aussi ai-je cru devoir en préparer.

Que l'on traite par le nitrate d'argent une solution aqueuse et parfaitement neutre de sel ammoniacal du corps accessoire (solution qui s'obtient facilement en dissolvant le produit accessoire dans une quantité insuffisante d'ammoniaque et en filtrant), il se formera aussitôt un volumineux précipité presque incolore et de consistance gélatineuse, qui constitue le sel d'argent. Jeté sur un filtre il est impossible de le laver à l'eau à cause de son état colloïdal. Il est facilement soluble dans l'ammoniaque, et en présence d'un excès de nitrate d'argent il réapparaît métamorphosé en une poudre cristalline jaune ayant le même aspect que le précipité obtenu dans le dosage de chlore. Sous l'influence de la chaleur il détone vio-

lement, on ne peut donc éviter une petite perte de substance.

0^{gr},1430 de substance ont laissé par calcination 0^{gr},0491 d'argent.

Calculé pour C ⁸ H ⁵ N ⁴ O ² Ag		Trouvé
Ag	36,30 %	34,34 %

Le nitrate du corps accessoire s'obtient de la façon la plus simple en dissolvant la base à chaud dans l'acide azotique pur et concentré ; par refroidissement le nitrate cristallise en petits cristaux jaune orangé, fusibles à 256° (en se décomposant dès 223°) après dessiccation sur la potasse, et se dissociant en présence de l'eau.

Analyse.

0^{gr},1841 de substance donnèrent 0^{gr},2577 CO² et 0^{gr},0464 H²O.

Calculé pour (C ⁴ H ³ N ² O) ² ,HNO ³		Trouvé
C	37,94 %	38,18 %
H	2,77 %	2,80 %

Pour isoler la base pure de ce nitrate, je l'ai dissous dans l'ammoniaque et j'ai précipité par l'anhydride carbonique ; elle se présente, comme dans les cas précédents, en poudre cristalline jaunâtre, fusible à 269°.

L'analyse a fourni les chiffres suivants :

0^{gr},1855 de substance ont donné 0^{gr},3420 CO² et 0^{gr},0553 H²O.

Calculé pour (C ⁴ H ³ N ² O) ⁿ		Trouvé
C	50,52 %	50,28 %
H	3,15 %	3,31 %

0^{gr},1468 de substance ont donné 39^{cc},8 d'azote à 24° et à 730 mm.

Calculé pour (C ⁴ H ³ N ² O) ⁿ		Trouvé
N	29,47 %	29,94 %

Ces dernières analyses montrent que le corps accessoire peut être purifié par cristallisation de ses sels, et qu'il possède alors la formule brute $(C^4H^3N^2O)^n$.

Il ne restait plus qu'à établir la valeur du coefficient n . A cet effet, j'ai procédé à une détermination du poids moléculaire, par la méthode cryoscopique.

J'ai employé le phénol comme dissolvant,

0^{gr},2630 de substance dissous dans 13^{gr},74 de phénol ont abaissé le point de fusion de 0°,77.

Calculé pour $(C^4H^3N^2O)^2$	Trouvé
Poids moléculaire 190	184

La formule $C^8H^6N^4O^2$ est ainsi démontrée.

J'ai encore tenté quelques expériences ayant pour but de dévoiler la constitution de cette singulière substance.

Il était particulièrement intéressant de savoir comment se comporterait le corps accessoire vis-à-vis des agents réducteurs, surtout quelle transformation subirait le groupe légèrement acide qu'il renferme et dont il importait de connaître la nature.

J'ai d'abord essayé l'action réductrice de l'étain et de l'acide chlorhydrique sur le corps accessoire. J'ai dissous celui-ci dans l'acide chlorhydrique pur, et j'ai ajouté, sur le bain-marie par petites portions, de la poudre d'étain. La réaction s'effectue au commencement sans donner lieu à un dégagement d'hydrogène, signe évident que le réducteur exerce son action; au bout de quelque temps la poudre d'étain ne se dissout plus qu'avec dégagement de gaz et l'expérience est terminée. Après refroidissement j'ai sursaturé la liqueur limpide et incolore par la soude caustique, qui met en liberté le corps accessoire réduit et qui précipite une quantité abondante d'hydrate stanneux

blanc, disparaissant ensuite par l'excès de soude. Le produit réduit se sépare de la liqueur sursaturée de soude en couche oléagineuse, qu'il est facile d'isoler au moyen d'un entonnoir à robinet. Séché dans un petit récipient par la potasse caustique, il se présente en un liquide brunâtre, répandant une odeur pénétrante et vireuse, rappelant un peu celle de la pipéridine. Il ne m'a pas été possible de purifier cette base, ni d'en préparer des sels, par suite de la trop petite quantité que j'avais à ma disposition. Elle colore le bois de sapin en jaune canari. Soumise à l'ébullition avec de la potasse caustique et du chloroforme elle donne très nettement l'odeur de carbylamine.

Le produit accessoire réduit est, par conséquent, une amine primaire, et lui-même doit posséder un ou plusieurs groupes NO^2 ou NO .

J'ai ensuite tenté de me servir de la distillation avec la poudre de zinc comme agent réducteur.

Le corps accessoire, mélangé avec de la poudre de zinc, a été introduit dans un tube fermé à une extrémité, et chauffé sur un fourneau à combustion. Il a distillé un liquide que j'ai immédiatement reconnu être de la *pyridine* à son odeur caractéristique; j'en ai du reste reconnu l'identité par comparaison du chlorhydrate, du chromate et du chloroplatinate de la base obtenue avec ceux de la pyridine.

Ce fait est important, il met en évidence la présence d'un noyau pyridique dans le corps accessoire. Il prouve surtout que ce produit se rattache à la nicotine elle-même, dont la molécule serait profondément attaquée sous l'influence de l'agent oxydant qui lui ferait éprouver une perte de C^2H^8 et qui lui fixerait N^2O^2 .

CONSTITUTION DU CORPS ACCESSOIRE

Voici un rapide résumé de tous les résultats des expériences qui pouvaient fournir quelques éclaircissements sur la constitution du corps accessoire :

1° La solubilité dans les alcalis et l'existence du sel d'argent montrent qu'il possède un hydrogène remplaçable par un atome de métal monovalent.

2° Les formules de son chlorhydrate et de son nitrate indiquent que c'est une base monoacide. Un seul de ses atomes d'azote a donc le caractère basique.

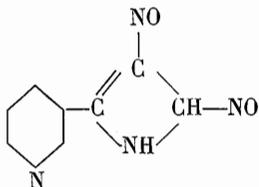
3° Il ne réagit ni avec l'anhydride acétique à l'ébullition, ni avec le chlorure de benzoyle en présence de soude (méthode de Schotten et Baumann). Cela prouve qu'il ne renferme pas d'hydroxyle et qu'il ne constitue pas davantage une base secondaire.

4° Sa réduction fournissant une base primaire, il doit contenir un ou plusieurs groupes NO ou NO².

5° Il n'est pas une nitrosamine, car il ne fournit pas la réaction de Liebermann avec le phénol et l'acide sulfurique.

6° Il contient un noyau pyridique, puisque sa distillation sur la poudre de zinc donne de la pyridine.

D'après ces faits la formule la plus probable me semble être :



Pour expliquer la formation d'un corps de cette formule par oxydation de la nicotine, il faut admettre que l'agent oxydant agit de telle façon sur le noyau pyrrolidique de la nicotine qu'il élimine le groupe méthylique lié à l'azote, un groupe CH_2 , puis trois atomes d'hydrogène et que l'équilibre de la molécule se rétablit par la fermeture du noyau tétragonal et substitution de deux groupes NO.

Je donne cette formule sous toutes réserves, n'ayant jusqu'ici pas de meilleures preuves d'une autre constitution. Tous les faits que j'ai observés et relatés plus haut ne sont nullement en contradiction avec cette hypothèse qui ne demande qu'à être confirmée par d'autres expériences ; le caractère basique et acide à la fois de ce corps s'explique parfaitement bien par l'existence du noyau pyridique d'une part, et de celui du noyau tétragonal rendu acide par la présence des deux groupes NO, d'autre part. L'un est susceptible de donner des sels tels que le chlorhydrate et l'autre est cause de la grande solubilité de la substance dans les alcalis.

Je dois laisser, à regret, la question en suspens, le temps m'ayant manqué pour poursuivre plus loin l'étude de ce corps intéressant.
