

LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE  
(Professeur A. PICTET)

---

# Essais de Synthèse

DE LA  
CORYDALINE

— \* —

## THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

**TSAN QUO CHOU**

de Kiangyin (Chine)

Master of Sciences (Manchester)

GENÈVE

IMPRIMERIE J. STUDER, ROND-POINT DE PLAINPALAIS, 3

—  
1914



LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE  
(Professeur A. PICTET)

# Essais de Synthèse

DE LA

## CORYDALINE

— \* —

### THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

**TSAN QUO CHOU**

de Kiangyin (Chine)

Master of Sciences (Manchester)

— — —

GENÈVE

IMPRIMERIE J. STUDER, ROND-POINT DE PLAINPALAIS, 3

—  
1914

*La Faculté des Sciences, sur le préavis favorable  
de M. le professeur A. Pictet autorise l'impression  
de la présente thèse, sans prétendre par là émettre  
d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.*

*Genève, le 3 Mai 1914.*

Le Doyen :

C. E. GUYE.

*A M. le professeur Amé Pictet*

Hommage de haute estime et de vive  
reconnaissance.

PHYT 14/04



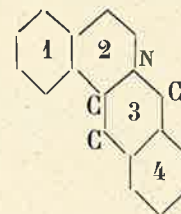
ge/uss p/lt/d/22295

Le présent travail a été effectué au laboratoire de Chimie organique et inorganique de l'Université de Genève, sous la direction de Monsieur le professeur A. Pictet.

Je tiens à lui exprimer ici toute ma reconnaissance pour la sollicitude et l'intérêt qu'il m'a témoignés, ainsi que pour les précieux conseils qu'il n'a cessé de me donner pendant le cours de ce travail.

## INTRODUCTION

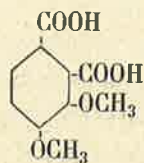
La *corydaline*,  $C_{22}H_{27}NO_4$ , a été découverte en 1826 par WACKENRODER<sup>1</sup> dans la racine de *Corydalis cava* (Fumariacés) dont elle constitue le principal alcaloïde. Elle a été étudiée, au point de vue de sa structure chimique, par un très grand nombre d'observateurs, parmi lesquels il convient de citer en première ligne, E. SCHMIDT et ses élèves, DOBBIE et LAUDER, et plus récemment GADAMER. Les travaux de ces savants ont conduit à une conception presque définitive de la constitution de cet alcaloïde. Ils ont montré qu'elle se rapproche beaucoup de celle de la *canadine* (tétrahydro-berbérine). Le squelette de la molécule de la corydaline est formé comme celui de la canadine, de deux groupements d'isoquinoléine, condensés de manière à avoir en commun l'atome d'azote et l'atome de carbone I :



Les deux noyaux benzéniques 1 et 4 sont normaux, les deux noyaux pyridiques 2 et 3 sont partiellement réduits.

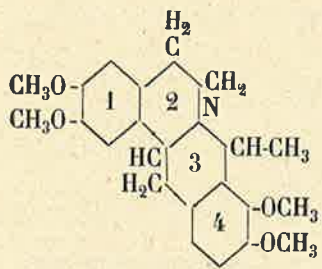
<sup>1</sup>. Berzelius Tabresbericht I, 220 (1826).

L'oxydation de la corydaline montre que 2 groupes méthoxyle sont attachés au noyau 1, deux groupes méthoxyle au noyau 4, et un groupe méthyle au noyau 3. La position de ces substituants a été fixée dans les noyaux 1 et 3, mais il n'en est pas de même pour les deux méthoxyles du noyau 4. Tout ce qu'on sait à leur égard, c'est qu'ils sont entre eux, et par rapport aux carbones du noyau 3, dans la même position que dans l'acide *o*-hémipinique

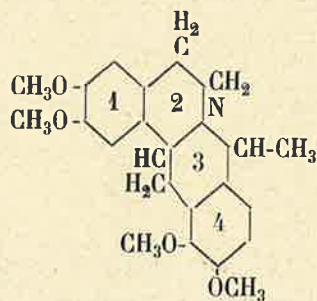


En effet, cet acide se forme, dans l'oxydation de la corydaline, à partir du noyau 4.

Mais cette observation ne suffit pas à fixer exactement la position de ces méthoxyles dans la molécule elle-même de la corydaline ; elle laisse encore place à deux positions possibles, correspondant aux deux formules de constitution suivantes :



I



II

On voit facilement que l'un et l'autre des composés possédant ces formules donneront, par oxydation du noyau 4, le même acide *o*-hémipinique. C'est donc entre ces deux formules que l'on hésite encore pour la corydaline.

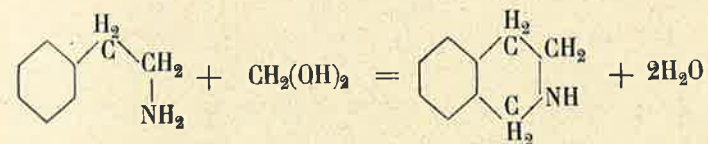
La décision ne semblait guère pouvoir être acquise que par la voie de la synthèse.

Un premier essai dans ce sens a été fait, en 1913, par MM. PICTET et MALINOWSKI<sup>1</sup> qui ont tenté d'obtenir la corydaline racémique par condensation de l'acétal avec la tétrahydro-papavérine en présence d'acide chlorhydrique.

Cet essai était basé sur les expériences antérieures de PICTET et SPENGLER<sup>2</sup> et de PICTET et GAMS<sup>3</sup>.

Rappelons brièvement en quoi avaient consisté ces divers travaux.

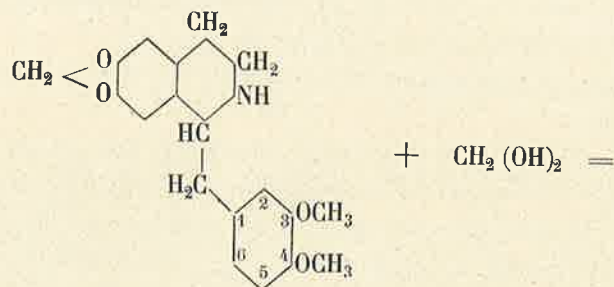
En 1911, PICTET et SPENGLER trouvèrent que, lorsqu'on chauffe au bain-marie le chlorhydrate de phényléthylamine avec du méthylal et un excès d'acide chlorhydrique moyennement concentré, on obtient, avec un bon rendement, le chlorhydrate de tétrahydro-isoquinoléine. L'acide chlorhydrique saponifie d'abord le méthylal, en donnant l'hydrate de l'aldéhyde formique (glycol méthylénique), lequel réagit immédiatement avec la phényléthylamine ; il s'opère une cyclisation avec perte de deux molécules d'eau :



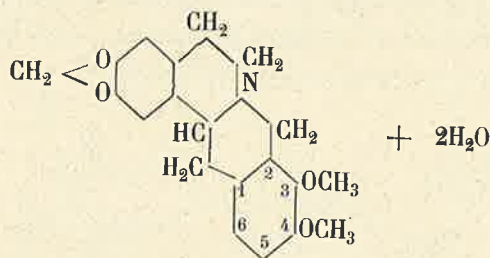
PICTET et SPENGLER utilisèrent cette réaction pour la

1. Berichte 46, 2688.  
2. Berichte 44, 2030.  
3. Berichte 44, 2480.

préparation de plusieurs dérivés de l'isoquinoléine, montrant ainsi qu'elle est susceptible d'une certaine généralisation. Aussi PICTET et GAMS songèrent-ils, la même année, à s'en servir aussi pour la synthèse de la canadine racémique (tétrahydro-berbérine) et de la berbérine elle-même. Les recherches faites sur la canadine avaient établi sa constitution conformément à la formule II ci-après. On pouvait donc espérer l'obtenir synthétiquement en faisant agir le méthylal sur un<sup>e</sup> base de la constitution I (vératryl-nor-hydro-hydrastinine) :



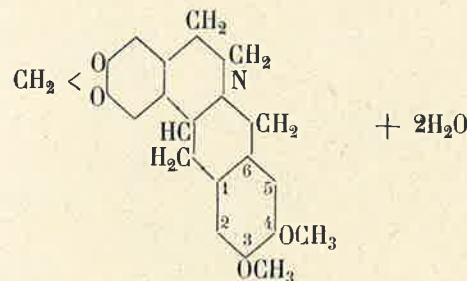
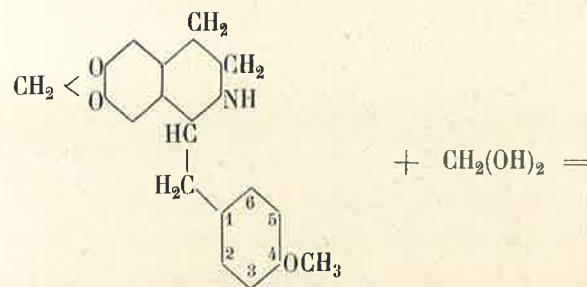
I



II

Il fallait, pour cela, que les deux hydroxyles du glycol méthylénique entrassent en réaction, d'une part avec l'hydrogène du groupe NH de la vératryl-nor-hydro-hydrasti-

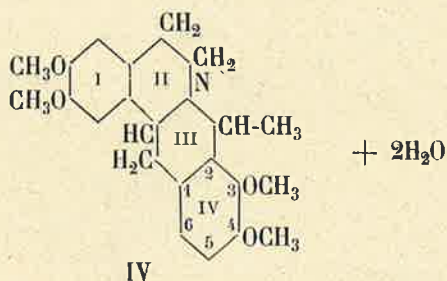
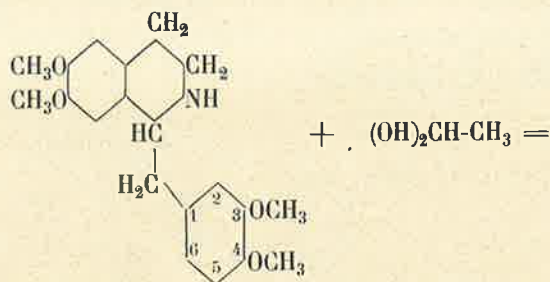
nine, d'autre part avec l'hydrogène 2 de son noyau vératrique. Mais la cyclisation pouvait tout aussi bien avoir lieu par l'intermédiaire de l'hydrogène 6 de ce même noyau, auquel cas on aurait obtenu un isomère de la canadine :



Ayant préparé, par une série de réactions assez compliquées, la vératryl-nor-hydro-hydrastinine, et l'ayant soumise à l'action du méthylal, PICTET et GAMS obtinrent la canadine. Cela prouvait que la condensation avait eu lieu dans le sens indiqué par la première des deux équations ci-dessus, soit dans la position 2 du noyau vératrique.

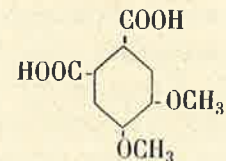
Il semblait dès lors possible d'utiliser cette même réaction pour la synthèse de la corydaline. En remplaçant le méthylal par l'acétal, et en faisant agir celui-ci sur la

tétrahydro-papaverine (III) on devait obtenir, en supposant que la condensation se fit aussi dans la position 2, un composé de la formule IV ci-dessous, laquelle formule est une de celles entre lesquelles on hésite, comme on l'a vu plus haut, pour la corydaline :



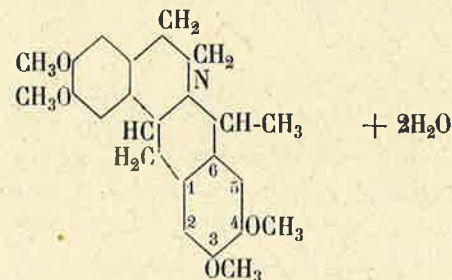
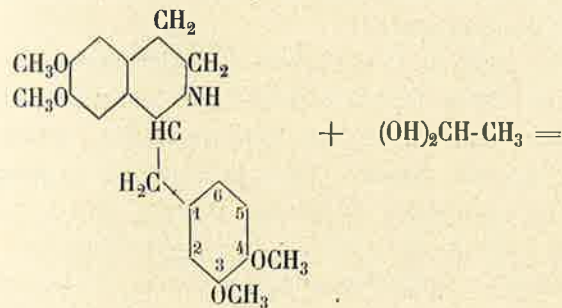
C'est cette expérience qu'effectuèrent PICTET et MALINOWSKI. Mais, à leur grand étonnement, le produit de leur condensation ne se trouva être identique à aucune des deux corydalines déjà connues ; c'était un isomère, auquel ils donnèrent le nom de coralydine. Leur étude de cette nouvelle base leur permit d'établir la nature de cette isomérisie ; elle ne dépend que de la position des méthoxyes dans le

noyau IV. En effet, la coralydine fournit par oxydation uniquement l'acide méta-hémipinique, et point d'acide



ortho-hémipinique, comme c'est le cas de la corydaline naturelle. Elle possède donc la formule V ci-après.

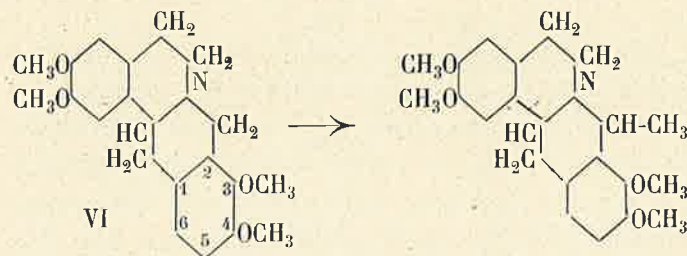
Il fallait donc admettre qu'ici, contrairement au cas précédent, la condensation avait eu lieu dans la position 6, selon l'équation suivante :



On se trouvait donc en présence de ce fait curieux et inattendu, que la condensation a lieu dans la position 2 dans le cas de la vératryl-nor-hydro-hydrastinine et du méthylal, et dans la position 6 dans le cas de la tétra-hydropapavérine et de l'acétal. Cette différence pouvait provenir de deux causes : ou de la nature des groupes substituants (groupe  $\text{CH}_2\text{O}_2$  et groupes  $\text{CH}_3\text{O}$ ) dans la base primitive, ou du fait que le méthylal et l'acétal se comportent différemment dans la condensation. Mais il semblait infiniment plus probable *a priori* que cette dernière cause était la seule vraiment agissante.

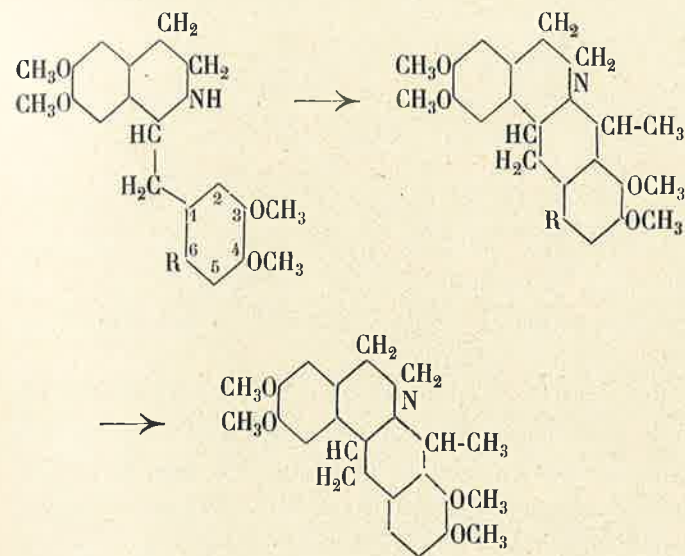
Dans ces conditions, deux moyens semblaient encore praticables pour arriver, en partant de la tétra-hydropapavérine, à une synthèse de la corydaline, en forçant la cyclisation à se faire dans la position 2. Je vais les énumérer successivement :

I. Le méthylal étant supposé posséder une tendance à la condensation dans la position 2, on pouvait espérer, en le faisant agir sur la tétra-hydropapavérine, obtenir une *nor-corydaline* (formule VI), dans laquelle il ne serait plus resté qu'à introduire un groupe méthyle dans la position voulue pour arriver à la corydaline elle-même. Or, cette introduction semblait possible au moyen d'une méthode employée par FREUND et BECK<sup>1</sup> dans la série de la berbérine (voir plus loin) :



1. Berichte 37, 4673. (1905).

II. La condensation de la tétra-hydropapavérine avec l'acétal devait nécessairement avoir lieu dans la position 2, si l'hydrogène 6 était préalablement remplacé par un atome ou un groupe d'atomes non susceptible de participer à la réaction. Autrement dit, il s'agissait de prendre comme point de départ une tétra-hydropapavérine substituée en 6, de la condenser avec l'acétal et d'éliminer ensuite le groupe substituant ; ce dernier devait seulement être choisi de telle façon que cette élimination fût possible :



Ce sont ces deux procédés qui semblaient donc praticables pour arriver à la synthèse de la corydaline.

A l'instigation de M. le prof. A. PICTET, j'ai entrepris successivement leur étude ; les résultats que j'ai obtenus forment l'objet du présent mémoire. Mais avant d'exposer ces résultats en détail dans la *partie expérimentale* qui



suivra, je veux les résumer tout d'abord au point de vue théorique.

*Premier procédé.* — Il consistait, en premier lieu, à effectuer la condensation de la tétra-hydropapavérine avec le méthylal et à déterminer la constitution du produit. J'ai préparé la tétra-hydropapavérie (à l'état de chlorhydrate) en réduisant la papavérine par l'étain et l'acide chlorhydrique selon les indications de PYMAN<sup>1</sup>. Plus tard je me suis servi d'un produit très pur, qui m'a été gracieusement fourni par la « Gesellschaft für Chemische Industrie », à Bâle.

La condensation de ce chlorhydrate avec le méthylal s'effectue avec la plus grande facilité, dans des conditions identiques à celles qui avaient été fixées par PICTET et SPENGLER et PICTET et MALINOWSKI. Le rendement est même supérieur à ceux qui avaient été obtenus par ces auteurs ; il a atteint dans certaines opérations 90 % du rendement théorique. Le produit (*méthylène-tétrahydro-papavérine*) est une base incolore, fusible à 157-158°, et possédant la formule attendue  $C_{21}H_{25}NO_4$ .

Cette base a des propriétés qui la rapprochent beaucoup de la canadine et de la corydaline. En particulier, chauffée avec de l'iode en solution alcoolique, elle perd de l'hydrogène et se convertit, comme ces deux derniers alcaloïdes, dans l'iodhydrate d'une *déhydrobase* quaternaire, dont les sels sont colorés en jaune et sont tout-à-fait analogues aux sels de berbérine et de déhydrocorydaline. Ce fait indiquait une analogie de constitution et par conséquent la fermeture d'un quatrième noyau lors de la condensation avec le méthylal.

1. Journ. Chem. Soc. 95, 1614.

Il ne restait plus qu'à déterminer si cette condensation avait eu lieu dans la position 2 ou dans la position 6.

La méthylène-tétrahydro-papavérine, chauffée avec de l'acide sulfurique concentré, fournit une solution brun-rouge. La teinte est absolument identique à celle que donne la corydaline, tandis que la coralydine de PICTET et MALINOWSKI donne dans les mêmes conditions une coloration verte.

Cette réaction semblait, à première vue, indiquer que j'avais entre les mains la *nor-corydaline*, et que la condensation avec le méthylal avait bien eu lieu, comme je l'espérais et ainsi que le laissait présumer la synthèse de la canadine, dans la position 2. Mais l'oxydation de mon produit est bientôt venue réduire à néant cette manière de voir.

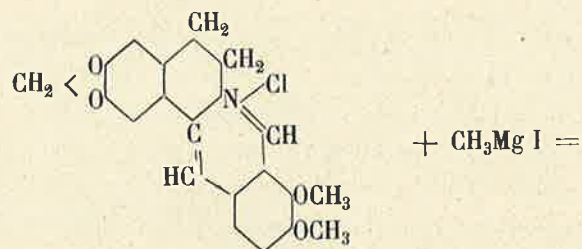
J'ai effectué cette oxydation au moyen du permanganate de potasse, dans les mêmes conditions où s'étaient placés DOBBIE et LAUDER<sup>1</sup> pour l'oxydation de la corydaline. J'ai obtenu dans cette opération un acide, que j'ai facilement pu identifier à l'acide méta-hémipinique, mais je n'ai pu réussir, malgré une recherche minutieuse, à déceler à côté de lui la moindre trace d'acide ortho-hémipinique. Cela semblait donc indiquer que la position des méthoxyles dans le noyau 4 de mon produit, était la même que dans la coralydine, et que ce produit constituait par conséquent la *nor-coralydine* de la formule indiquée plus loin sous le chiffre VII.

Je n'ai pas voulu néanmoins n'en tenir à cette seule preuve. Les deux acides méta- et ortho-hémipiniques ont, en effet, des propriétés si voisines, que leur distinction et leur séparation sont des opérations délicates, et qu'il res-

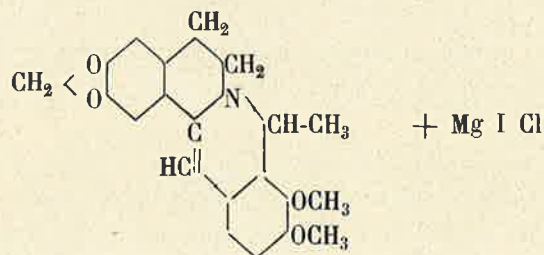
1. Journ. Chem. Soc. 65, 37 (1894) ; 67, 17 (1895).

tait possible que je ne les eusse pas effectuées d'une manière absolument irréprochable. J'ai donc voulu établir la constitution de mon produit sur une autre transformation, la *méthylation*. En introduisant un méthyle dans la position voulue, je devais obtenir, ou la corydaline, ou la coralydine, deux bases très faciles à distinguer l'une de l'autre, et dont la nature n'aurait fourni la preuve indiscutable que je cherchais.

Je me suis basé, pour cette méthylation, sur les travaux de M. FREUND et H. BECK<sup>1</sup>, qui ont observé que les sels de berbérine réagissent avec les organo-magnésiens en donnant des dérivés de la déhydroberbérine. Avec l'iodure de méthylmagnésium, par exemple, la transformation a lieu selon l'équation suivante :



Chlorhydrate de berbérine



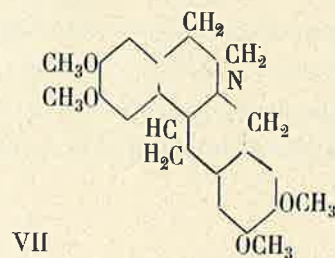
Méthyl-déhydro-berbérine

1. Berichte 37. 4673 (1905).

Vu l'analogie de ma déhydrobase avec la berbérine, il était à présumer que les sels se comporteraient de même et donneraient, par l'action de l'iodure de méthyl-magnésium, une base méthylée qui fournirait ensuite par réduction la corydaline ou la coralydine, et par oxydation la déhydro-corydaline ou la déhydro-coralydine, toutes substances bien connues, de la nature desquelles on pourrait déduire avec certitude la constitution de la méthylène-tétrahydro-papavérine.

J'ai donc soumis l'iodhydrate de ma déhydrobase à la réaction de grignard, en le chauffant avec l'iodure de méthyle et le magnésium, et sans étudier de plus près le produit, je l'ai oxydé par le iode. J'ai obtenu ainsi une base, dont les sels se sont trouvés identiques à ceux de la *déhydro-coralydine*, et non point à ceux de la déhydro-corydaline.

Cela montre que les méthoxyles occupent, dans ma déhydrobase, les mêmes positions que dans la coralydine. Cette preuve vient s'ajouter à celle qu'avait fournie l'oxydation pour établir d'une façon certaine que la méthylène-tétrahydro-papavérine représente non point la nor-corydaline, mais la *nor-coralydine* de la formule suivante :



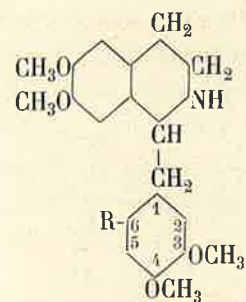
Il en résulte que la condensation du méthylal avec la tétrahydro-papavérine se fait, comme celle de l'acétal, dans la position 6, et non point, comme celle du méthylal avec la vératryl-nor-hydrohydrastinine, dans la position 2.

La différence provient, non pas de la nature de l'aldéhyde, mais bien de celle de la base qui prend part à la réaction. C'est là, à mon avis, un fait extrêmement curieux, et il est surprenant que le remplacement d'un groupe  $\text{CH}_2\text{O}$  par deux groupes  $\text{CH}_3\text{O}$  puisse ainsi orienter si différemment l'entrée d'un nouveau substituant.

Il n'en subsiste pas moins que la synthèse de la corydaline ne s'est pas trouvée réalisable par le premier des procédés indiqués plus haut.

*Deuxième procédé.* — Le deuxième procédé que l'on devait supposer pouvoir conduire à une synthèse de la corydaline consistait, comme il a été dit plus haut, à faire agir l'acétal, non plus sur la tétrahydro-papavérine elle-même, mais sur un de ses dérivés substitués dans la position 6. La condensation ne pouvait dès lors plus se faire que dans la position 2, et en éliminant ensuite l'atome ou le groupe substituant, on devait arriver à un produit possédant l'une des deux formules attribuables à la corydaline. La seule condition était que ce substituant fût facilement éliminable. Parmi les substituants satisfaisant à cette condition, on devait en premier lieu considérer les groupes  $\text{NO}_2$  et  $\text{NH}_2$ .

Je me suis donc donné pour tâche de préparer les *nitro* et *amino*, *tétrahydro-papavérines* de la formule générale suivante :



Cette tâche a été facilitée par le fait que R. PSCHORR<sup>1</sup> a prouvé que, lorsqu'on nitre la papavérine, l'entrée du groupe  $\text{NO}_2$  se fait dans la position 6. Il m'a donc suffi de préparer la nitro-papavérine suivant les indications de cet auteur et de la réduire par l'étain et l'acide chlorhydrique pour obtenir la *6-amino-tétrahydro-papavérine*.

En soumettant ensuite la tétrahydro-papavérine à l'action de l'acide nitrique, j'ai pu, quoique avec une certaine difficulté, en préparer un dérivé mononitré. La position du groupe  $\text{NO}_2$  a pu être fixée par la réduction du produit ; j'ai obtenu ainsi une amino-tétrahydro-papavérine qui s'est trouvée être identique à la précédente. La nitration de la tétrahydro-papavérine se fait donc dans la même position que celle de la papavérine, et mon dérivé nitré représentait la *6-nitro-tétrahydro-papavérine* cherchée. J'ai soumis ensuite ces deux dérivés à la condensation avec l'acétal.

La nitro-tétrahydro-papavérine s'est montrée réfractaire à toute condensation. C'est un nouvel exemple, à ajouter à quelques autres<sup>2</sup>, de l'influence négative exercée par le

1. Berichte 37, 1932 (1904).

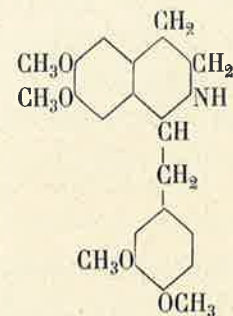
2. Voir en particulier Kay et Pictet. J. Chem. Soc.

groupe  $\text{NO}_2$  sur la marche des réactions de cyclisation.

L'amino-tétrahydro-papavérine m'a fourni une base possédant toujours les caractères d'une base primaire, mais ayant en outre ceux d'une base secondaire, preuve que l'action de l'acétal s'est portée sur le groupe  $\text{NH}$  seul. Il y a donc eu sans aucun doute cyclisation avec formation d'une amido corydaline. Mais il m'a été impossible d'éliminer de ce composé le groupe  $\text{NH}_2$ .

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### Tétrahydro-papavérine.



J'ai préparé le chlorhydrate de cette base selon les indications de PYMAN<sup>1</sup> :

10 gr. de papavérine

40 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré

40 cm<sup>3</sup> d'alcool

20 gr. d'étain granulé

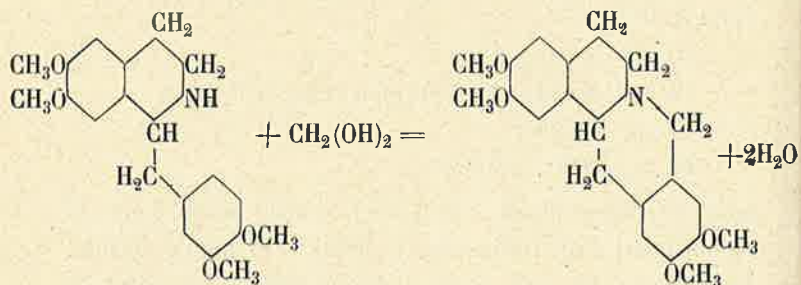
sont chauffés pendant cinq heures au bain-marie dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On ajoute ensuite de nouveau 40 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré et 5 gr. d'étain, et on chauffe encore pendant cinq heures.

<sup>1</sup> J. Chem. Soc. 95. 1614.

Puis on chasse l'alcool par distillation et on dilue la solution acide avec une quantité d'eau suffisante pour précipiter entièrement le chlorostannate d'hydro-papavérine.

Ce sel est essoré, lavé avec un peu d'eau froide et redissous dans environ 300 cm<sup>3</sup> d'eau bouillante. On fait passer dans cette solution un courant d'hydrogène sulfuré, on filtre, on lave le précipité de sulfure d'étain à l'eau chaude, et on précipite dans le filtrat la base libre par addition de carbonate de soude. Cette base est extraite par agitation répétée avec de l'éther, et les solutions étherées traitées à leur tour par l'acide chlorhydrique dilué. Par évaporation de la solution chlorhydrique on obtient le *chlorhydrate de tétrahydro-papavérine*, que l'on peut faire recristalliser au besoin dans l'alcool; il forme alors des cristaux incolores, fusibles à 217°.

**Condensation de la tétrahydro-papavérine avec la méthylal. — Nor-coralydine.**



Dans un petit ballon muni d'un réfrigérant à reflux, on dissout 5 gr. de chlorhydrate de tétrahydro-papavérine

dans 15 cm<sup>3</sup> d'eau chaude. On ajoute 6 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré et on chauffe au bain-marie. Puis on introduit par le réfrigérant 10 gr. de méthylal par petites portions dans l'espace d'une heure et quart (un chauffage plus prolongé donne lieu à la formation de produits accessoires). Par refroidissement se dépose le *chlorhydrate de nor-coralydine* en petites aiguilles blanches. On le sépare par filtration, le lave avec un peu d'acide chlorhydrique étendu et le fait recristalliser à chaud dans le même dissolvant. Point de fusion 213°.

En concentrant le filtrat de ce premier dépôt, on obtient d'abord une seconde cristallisation du même sel, puis une petite quantité d'un autre chlorhydrate, fusible à 268°, et que je n'ai pas examiné de plus près.

*Nor-coralydine*, C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>. — La solution aqueuse du chlorhydrate de nor-coralydine donne par addition de carbonate de soude un volumineux précipité blanc de la base libre. On purifie celle-ci en la dissolvant à chaud dans le moins d'alcool possible et en ajoutant de l'eau jusqu'à trouble persistant. Par refroidissement la base cristallise en petites paillettes incolores. Après trois cristallisations, son point de fusion s'établit à 157-158°. Rendement 80%.

*Analyses*

I.	0,1403 gr. subst.	0,3644 gr. CO <sub>2</sub>	0,0942 gr. H <sub>2</sub> O.
II.	0,1113 »	0,2892 »	0,0703 »
Trouvé :	I	II	Calculé pour C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub>
C	70,84 %	70,86 %	70,98 %
H	7,45	7,01	7,04

La nor-coralydine est peu soluble dans le benzène, le xylène, l'acétone et l'éther acétique; elle se dissout facile-

ment dans l'alcool et très facilement dans le chloroforme. L'acide sulfurique concentré ne la colore pas à froid, mais la solution devient rouge-brun lorsqu'on la chauffe ; la teinte est semblable à celle que fournit la corydaline dans les mêmes conditions. La base desséchée se colore lentement en jaune à l'air. J'ai préparé, en outre du chlorhydrate, les sels suivants de nor-coralidine.

*Picrate.* — Il s'obtient en mélangeant les solutions alcooliques d'acide picrique et de la base (ou de son chlorhydrate). Il cristallise dans l'alcool en fines aiguilles jaunes, qui deviennent rouges à l'air ; elles sont peu solubles dans l'eau et fondent à 138°.

*Chloroplatinate.* — Ce sel se précipite lorsqu'on ajoute une solution aqueuse de chlorure de platine à celle du chlorhydrate. En le faisant recristalliser dans l'alcool additionné d'acide chlorhydrique, on l'obtient sous la forme de prismes orangés, presque insolubles dans l'eau. Il fond à 231° après avoir noirci.

*Chloromercurate.* — Précipité jaune par addition de chlorure mercurique à la solution aqueuse du chlorhydrate. Point de fusion 158°.

### Propriétés physiologiques de la nor-coralidine.

M. le Prof. Dr A. MAYOR, directeur du laboratoire de thérapeutique de l'Université de Genève, et son assistant, M. le Dr B. WIKI, ont bien voulu examiner la nor-coralidine au point de vue de ses effets sur l'organisme animal. Ils ont confié la partie expérimentale de cette étude à un de leurs élèves, M. A. T. AFTANDILIAN, qui en a fait le sujet de sa thèse de doctorat sous le titre de : Etude

pharmacodynamique de la méthylène-tétrahydro-papavérine<sup>1</sup>. (Genève 1914).

Je me borne à transcrire ici les conclusions de ce travail très complet et intéressant (les expériences ont été faites avec le chlorhydrate).

1° La dose toxique est :	
pour la grenouille	2 centigrammes
pour un kilogramme de cobaye (injection hypodermique)	6-7 »
pour un kilogramme de lapin (injection hypodermique)	9-10 »
pour un kilogramme de lapin (injection intravasculaire)	6-7 »

2° Injectée à dose non mortelle, la méthylène-tétrahydro-papavérine produit :

a) Chez la *grenouille* : un état de dépression, puis de narcose, suivi d'un stade de surexcitation réflexe avec convulsions tétaniformes ; ensuite, les mouvements réflexes s'éteignent et la respiration s'arrête (état de mort apparente) ; enfin, il se fait un retour graduel à l'état normal.

b) Chez le *cobaye* : des phénomènes d'agitation : course sans but, tremblement, secousses, même des accès convulsifs ; vient ensuite un stade de dépression avec parésie plus ou moins prononcée, somnolence légère et fugace ; enfin, délire de rongement durant très longtemps.

c) Chez le *lapin* : une période d'excitation, de tremblement, suivie d'un stade de narcose très prononcée, avec diminution de la sensibilité des réflexes, et parésie d'origine

1. Le nom de méthylène-tétrahydro-papavérine avait été donné à la substance avant que sa constitution et sa relation avec la coralidine eussent été définitivement établies.

centrale ; avant de retrouver son état normal, le lapin passe par un second stade d'excitation, d'importance moindre. Si la dose est très forte, il se produit des convulsions d'emblée ; puis, dans la phase de désintoxication, l'animal passe par la période de narcose.

d) Chez le *chien* (petite dose) : des phénomènes de narcose prononcée et une certaine raideur musculaire.

3° Des doses *mortelles* tuent : la grenouille, par arrêt du cœur ; les animaux à sang chaud, par arrêt de la respiration. Si la dose a été excessive, cet arrêt survient en pleine crise convulsive ; il est alors accompagné d'œdème pulmonaire.

4° La méthylène-tétrahydro-papavérine accélère d'abord la respiration et la rend superficielle ; pendant le stade de narcose, la respiration est ample, lente, même périodique.

5° A petite dose (quelques milligrammes par kilogramme de lapin), cet alcaloïde est un cardiotonique, relevant la pression légèrement et accélérant un peu le pouls. Au contraire, à dose plus forte, il abaisse la pression et ralentit le pouls. L'abaissement de la pression résulte principalement d'une influence de l'alcaloïde sur le centre vasomoteur. Le cœur résiste très longtemps ; pour l'arrêter, il faut injecter une dose presque triple de celle qui arrête la respiration.

6° La méthylène-tétrahydro-papavérine n'agit pas sur les fibres arrestatrices cardiaques du vagospinal.

#### Essai de dédoublement de la nor-coralydine.

La molécule de la nor-coralydine renferme un atome de carbone asymétrique ; la base obtenue par synthèse devait donc constituer un racémique, et il devait être possible de

la dédoubler, par combinaison avec un acide actif, en ses deux antipodes optiques.

Je n'ai fait qu'un essai dans ce sens, et il a été négatif. J'ai choisi pour acide optiquement actif l'*acide bromo-camphresulfonique*. J'ai chauffé au bain-marie avec de l'eau des quantités équimoléculaires de cet acide et de nor-coralydine, jusqu'à ce que tout soit entré en solution. Par refroidissement cristallise un premier sel. En concentrant ses eaux-mères et en les additionnant d'une solution concentrée de sel marin, j'ai provoqué le dépôt d'un second sel. Les deux sels ont été recristallisés plusieurs fois dans l'eau chaude, puis leurs bases en ont été retirées ; les solutions chloroformiques de ces bases, examinées au polarimètre, se sont montrées toutes deux optiquement inactives.

#### Oxydation de la nor-coralydine par le permanganate de potasse.

J'ai effectué cette oxydation en suivant à peu de chose près les indications qu'ont données DOBBIE et LAUDER<sup>1</sup> pour l'oxydation semblable de la corydaline naturelle et qu'ont utilisées aussi PICTET et MALINOWSKI<sup>2</sup> pour l'oxydation de la coralydine. J'ai procédé comme suit :

2 gr. de nor-coralydine sont mis en suspension dans 500 cm<sup>3</sup> d'eau ; le mélange, placé dans une large capsule, est chauffé à feu nu près de son point d'ébullition et constamment remué au moyen d'un agitateur mécanique. On y laisse alors couler lentement, au moyen d'un entonnoir à

1) Chem. Soc. 65, 57 (1894); 67, 17 (1895).

2) Berichte 46, 2695 (1913).

robinet, une solution froide de 7 gr. de permanganate de potasse dans 700 cm<sup>3</sup> d'eau. L'opération dure environ une heure. On ajoute un peu d'alcool pour réduire le permanganate en excès, on filtre, on fait bouillir le précipité manganique à plusieurs reprises avec de l'eau, on réunit toutes les solutions et on les évapore à sec au bain-marie.

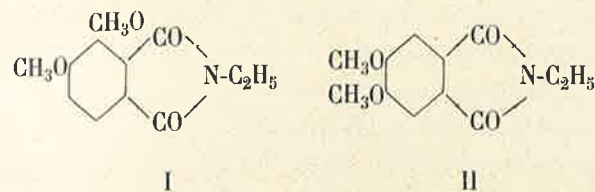
Le résidu est repris par l'alcool chaud, qui dissout les sels organiques et les sépare d'une notable quantité de carbonate de potasse insoluble. On évapore de nouveau à siccité la solution alcoolique, on redissout le résidu dans environ 100 cm<sup>3</sup> d'eau et on neutralise avec précaution par l'acide sulfurique dilué. Il se précipite d'abord quelques impuretés résineuses, que l'on éloigne avec une baguette de verre. On continue ensuite à ajouter l'acide sulfurique jusqu'à réaction très légèrement acide, puis on évapore encore à sec et on extrait le résidu par l'alcool.

Cette solution alcoolique, qui renferme les acides libres provenant de l'oxydation, est de nouveau évaporée à sec. On dissout le résidu dans l'eau, on ajoute de l'ammoniaque, on fait bouillir pour chasser l'excès de cette dernière, et on précipite les acides par addition d'acétate de plomb. Les sels de plomb insolubles sont séparés par filtration, lavés à l'eau, mis en suspension dans environ 300 cm<sup>3</sup> d'eau bouillante, et décomposés par un courant d'hydrogène sulfuré. La solution est filtrée et concentrée. Elle fournit deux dépôts cristallins successifs, après quoi elle est évaporée à siccité.

Les cristaux des deux premiers dépôts sont jaune pâle et fondant vers 169° (point de fusion de l'acide o-hémipinique : 160-161, de l'acide m-hémipinique : 174-175).

Les deux acides hémipiniques présentent, on le sait, des propriétés si semblables, qu'il est fort difficile de les distinguer. Il en est de même de leurs dérivés; un seul fait

exception et se prête, selon GOLDSCHMIDT<sup>1</sup> à cette différenciation; c'est leur *éthylimide*, que l'on obtient en évaporant chacun des deux acides avec un excès de solution aqueuse d'éthylamine et en chauffant le résidu à feu nu. L'*éthylimide o-hémipinique* (I) ainsi préparée, fond à 96-98° et se dissout très facilement dans l'alcool; l'*éthylimide m-hémipinique* (II) fond à 227° et est très peu soluble dans l'alcool, même à chaud.



Pour caractériser le ou les acides obtenus dans l'oxydation de la nor-coralidine, je me suis servi (ainsi que l'avaient fait aussi PICTET et MALINOWSKI, à propos de la coralidine) du procédé de GOLDSCHMIDT. Chacun des deux dépôts successifs d'acides, ainsi que le résidu de l'évaporation de leurs eaux-mères, ont été traités comme suit par l'éthylamine; ils se sont tous comportés de même et ont donné les mêmes résultats.

La substance est additionnée d'une petite quantité de solution aqueuse d'éthylamine à 30 % et le tout évaporé à sec sur le bain-marie. Le résidu blanc cristallin est dissous dans du chloroforme, la solution introduite dans une éprouvette et celle-ci chauffée sur une petite flamme. Le chlo-

<sup>1</sup>) Monatshefte 9 762 (1888).

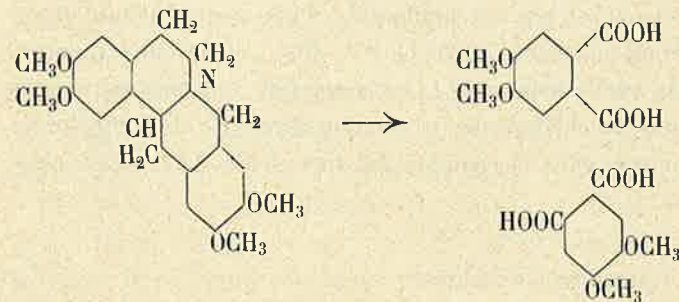


roforme disparaît d'abord par ébullition, puis le résidu solide se décompose en dégageant des gaz et en sublimant en partie sur les parois de l'éprouvette en jolis cristaux jaunes. Tout le contenu du tube est ensuite redissous dans l'alcool méthylique chaud. Par refroidissement se déposent de petits cristaux incolores, qui fondent à 224-225°, sont peu solubles dans l'alcool éthylique et présentent donc les caractères de l'éthylimide *m*-hémipinique.

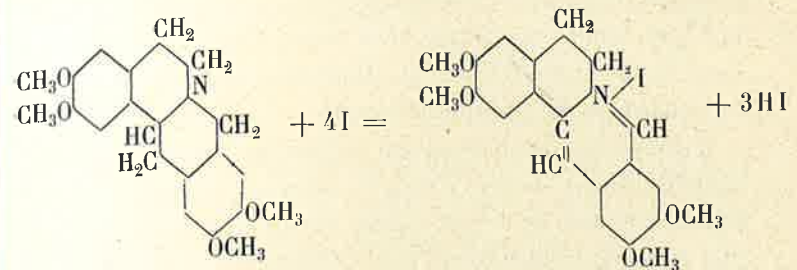
Les eaux-mères de ces cristaux sont concentrées. Elles fournissent un second dépôt de cristaux tout à fait identiques aux premiers, et montrant le même point de fusion.

Les dernières eaux-mères méthylalcooliques, évaporées à sec, laissent un très faible résidu, dont le point de fusion se rapproche aussi des précédents.

Il m'a été impossible, dans aucune des fractions, de trouver la moindre trace d'un corps fondant plus bas et qui serait l'éthylimide *o*-hémipinique. Je crois donc pouvoir affirmer que l'éthylimide *m*-hémipinique est le seul produit de ces dernières opérations, et que par conséquent l'acide *m*-hémipinique est le seul produit de l'oxydation de la nor-coralydine. Il en résulte que dans cette dernière, comme dans la coralydine, les quatre groupes méthoxyles sont répartis symétriquement entre les deux noyaux benzéniques, ces deux noyaux donnant par oxydation le même acide diméthoxyphthalique.



**Oxydation de la nor-coralydine par l'iode.  
Déhydro-nor-coralydine.**



Il était intéressant de rechercher si la nor-coralydine se comporterait vis-à-vis de l'iode en solution alcoolique comme les autres alcaloïdes de constitution semblable, la canadine, la corydaline et la coralydine, et si elle perdrait trois atomes d'hydrogène pour se transformer dans l'iodhydrate d'une déhydro-base.

J'ai procédé exactement comme il avait été fait dans les trois cas précités<sup>1</sup> :

- 0,2 gr. de nor-coralydine
- 0,4 gr. d'iode
- 7 cm<sup>3</sup> d'alcool éthylique

sont chauffés deux heures au bain-marie en tube scellé. Par refroidissement se dépose un mélange de l'iodhydrate et de périures de la nouvelle base, qui sont peu solubles dans l'alcool. Le tube est ouvert et son contenu chauffé

<sup>1</sup>) E. Schmidt, Archiv der Pharm. 232, 144 (1894).  
Zigenbein, » » » 234, 505 (1896)  
Pictet et Malinowski, Berichte 46, 2694 (1913).

d'abord avec une solution concentrée de bicarbonate de soude, puis avec une solution d'acide sulfureux. L'excès d'iode étant ainsi éliminé, l'*iodhydrate de déhydro-nor-coralydine* se dépose par refroidissement sous la forme d'un précipité jaune vif. On le filtre et on le fait recristalliser dans l'acide acétique à 40 0/0. Il est ainsi absolument pur. Le rendement est presque théorique.

L'*iodhydrate de déhydro-nor-coralydine* forme de fines aiguilles jaunes. Il fond à 252,5°. Il est presque insoluble dans l'eau, très facilement soluble dans l'acide acétique dilué, très peu soluble dans l'alcool (différence avec l'*iodhydrate de déhydro-coralydine*, qui est facilement soluble dans l'alcool).

*Analyse*

I	0,1600 gr. subst. :	0,0787 gr. AgI
II	0,1292 gr. »	0,2490 gr. CO <sub>2</sub> , 0,536 gr. H <sub>2</sub> O
	Trouvé	Calculé pour C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> I
	C 52,56 0/0	52,60 0/0
	H 4,61	4,63
	I 26,59	26,49

*Chlorhydrate de déhydro-nor-coralydine.* Je l'ai préparé en mettant l'*iodhydrate* en suspension dans de l'eau bouillante, en ajoutant la quantité suffisante de chlorure d'argent, et en agitant le tout énergiquement tout en continuant à chauffer. On filtre à chaud et évapore à sec la solution sur le bain-marie. Le résidu recristallise dans l'eau chaude en fines aiguilles jaunes. Point de fusion 220°.

*Nitrate de déhydro-nor-coralydine.* Il s'obtient facilement par double décomposition entre l'*iodhydrate* et le nitrate

d'argent. Il cristallise dans l'eau en prismes jaunes, fusible à 261°.

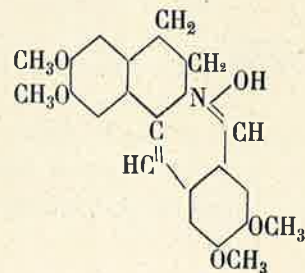
*Analyse*

0,1483 gr. subst. :	0,3304 gr. CO <sub>2</sub> ,	0,0746 gr. H <sub>2</sub> O
Trouvé	Calculé pour C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	
C 60,76 0/0	60,86	
H 5,58	5,31	

*Picrate de déhydro-nor-coralydine.* Je l'ai obtenu en dissolvant le chlorhydrate dans l'alcool et en ajoutant une solution alcoolique d'acide picrique. Il se forme un précipité que l'on filtre, lave avec un peu d'eau et d'alcool et fait recristalliser dans l'acide acétique à 5 0/0. Aiguilles jaunes, fusibles à 255°, insolubles dans le benzène et le xylène, peu solubles dans l'eau et l'alcool.

*Base libre.* En tant que sels quaternaires, les sels de déhydro-nor-coralydine ne sont décomposés ni par l'ammoniaque, ni par les carbonates alcalins. En présence des alcalis caustiques, ils subissent une transformation plus profonde, dont je parlerai tout à l'heure. Ils se comportent, dans tous les cas, absolument comme les sels de berbérine, ainsi que comme ceux de déhydro-corydaline et de déhydro-coralydine.

En traitant la solution du chlorhydrate par de l'oxyde d'argent fraîchement précipité, j'ai pu préparer cependant une solution aqueuse de *déhydro-nor-coralydine*.



Cette solution a une réaction très alcaline. Si on l'évapore à sec, on obtient un résidu amorphe. En reprenant celui-ci par l'alcool et en ajoutant de l'éther, j'ai obtenu un précipité fusible vers 175° en se décomposant, mais que je n'ai pu réussir à faire cristalliser.

Plus stables sont les deux combinaisons suivantes, que la nor-déhydro-coralydine fournit avec le chloroforme et avec l'acétone, et qui sont tout à fait analogues à celles que donne la berbérine.

*Combinaison de la déhydro-nor-coralydine avec le chloroforme.*

Environ 0,1 gr. de nitrate de déhydro-nor-coralydine est introduit dans une éprouvette avec 2 cm<sup>3</sup> de chloroforme. On ajoute une quantité suffisante de solution de potasse à 20 % et on agite vigoureusement pendant quelques minutes jusqu'à complète dissolution. On verse alors le contenu de l'éprouvette dans une petite capsule et on chauffe doucement sur le bain-marie pour chasser l'excès de chloroforme. Par refroidissement se déposent des cristaux de la combinaison double; on les filtre, les lave à l'eau et les met à sécher dans un exsiccateur. On les purifie ensuite par de nouvelles cristallisations dans le chloroforme. Aiguilles jaunes, fines et courtes. Point de fusion 215°.

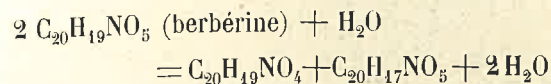
*Combinaison de la déhydro-nor-coralydine avec l'acétone.*

On procède exactement de même, en remplaçant le chloroforme par l'acétone. Par cristallisation dans l'acétone, j'ai obtenu des aiguilles jaune foncé, groupées en étoiles et fusibles à 150°.

**Action de la potasse sur la déhydro-nor-coralydine.**

**Oxy-déhydro-nor-coralydine.**

J. GADAMER<sup>1</sup> a observé en 1905 que lorsqu'on chauffe les sels de berbérine avec un alcali caustique, il y a transformation de la base en deux nouveaux corps, selon l'équation suivante :

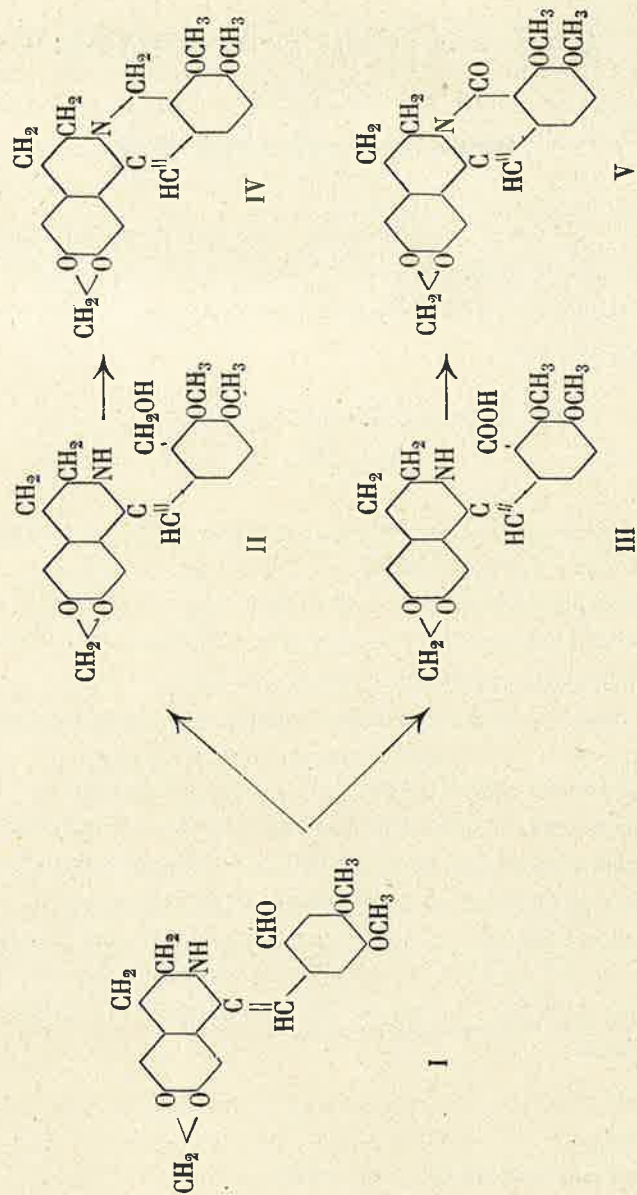


Le composé  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  est une base tertiaire; Gadamer l'a nommé *déhydroberbérine*; le composé  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_5$  est identique à l'*oxyberbérine* que PERKIN<sup>2</sup> avait obtenue précédemment par oxydation de la berbérine au moyen du permanganate de potasse.

Gadamer interprète cette réaction en admettant que la berbérine y prend part sous sa forme *aldéhydrique (I)*; elle subit alors, sous l'influence de l'alcali, la réaction de Cannizzaro, et est dédoublée par hydrolyse en une molécule de l'*alcool (II)* et une molécule de l'*acide (III)* correspondants. Mais ni l'un ni l'autre de ces deux derniers corps ne sont stables; ils perdent tous deux spontanément une molécule d'eau, en donnant, le premier la *déhydroberbérine (IV)*, base tertiaire, le second l'*oxyberbérine (V)*, substance neutre :

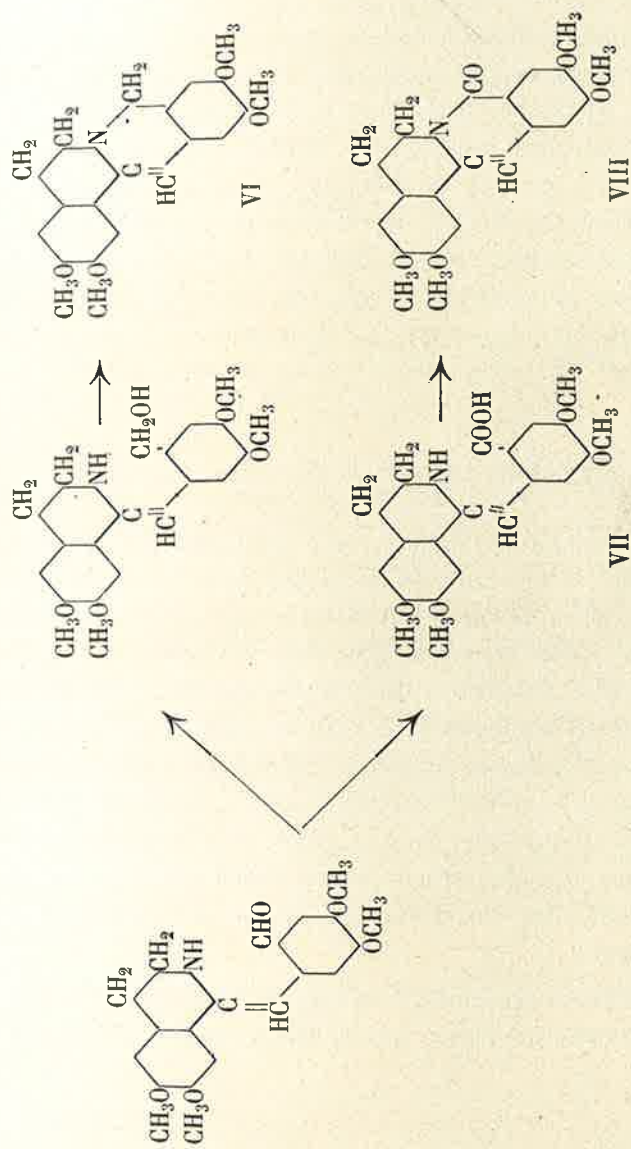
<sup>1</sup>) Archiv der Pharm. 243, 34 (1905).

<sup>2</sup>) J. Chem. Soc. 57, 1085 (1890).



J'ai constaté que les sels de déhydro-nor-coralydine se comportent, vis-à-vis des alcalis caustiques, absolument de la même manière que ceux de berbérine. Ils fournissent une nouvelle base, qui n'est plus quaternaire, et un com-

posé neutre qui présente les plus grandes ressemblances avec l'oxyberbérine. Le mécanisme de la réaction est donc sans aucun doute le même et doit être représenté par le schéma suivant :



Pour effectuer cette décomposition, j'ai opéré comme suit: 0,2 gr. de chlorhydrate ou de nitrate de déhydro-nor-coralydine sont dissous dans 5 cm<sup>3</sup> d'eau; on ajoute 2 cm<sup>3</sup> d'une solution de potasse à 20 0/0. Le liquide prend une couleur rougeâtre, mais reste clair. Ce n'est qu'au bout d'un certain temps de repos, ou lorsqu'on chauffe légèrement au bain-marie, qu'il s'y forme lentement un dépôt pulvérulent brun. Celui-ci est séparé par filtration, lavé à l'eau, dans laquelle il est insoluble. Il fond vers 193° et ne se laisse pas recristalliser. Il possède des propriétés basiques et fournit un *chlorhydrate* en aiguilles jaunes, fusibles à 212°. J'ai eu trop peu de ce composé entre les mains pour pouvoir en faire une étude plus approfondie, mais je ne doute pas qu'il ne constitue la base déhydro-génée VI, correspondant à la déhydroberbérine.

**Oxy-déhydro-nor-coralydine** (Formule VIII).

Le filtrat alcalin de la base précédente est absolument clair; il renferme très probablement en solution le sel de potassium de l'acide VII. Si on le concentre au bain-marie, il s'y forme bientôt un précipité; de même si on l'acidifie ou si on l'évapore à sec. Tous les corps ainsi obtenus sont devenus insolubles dans l'eau et dans les alcalis et constituent le même anhydride interne de l'acide VII, soit l'*oxy-déhydro-nor-coralydine*. Lavée soigneusement à l'eau, puis recristallisée dans le benzène ou le xylène, celle-ci forme de petits prismes jaunes, fusibles à 190°. Sa parenté étroite avec l'oxyberbérine ressort des propriétés suivantes :

Elle est modérément soluble à chaud dans l'alcool, le benzène et le xylène, très soluble à chaud dans l'acide acé-

tique, et encore mieux dans l'anhydride acétique; elle se dissout à peine dans l'eau et dans l'éther de pétrole, ainsi que dans l'acide chlorhydrique; un peu mieux dans l'acide chlorhydrique alcoolique. L'acide sulfurique à 50 0/0 la dissout difficilement à chaud; si l'on ajoute à cette solution une goutte d'acide nitrique, il se produit une coloration violette. Cette réaction est tout à fait semblable à celle que donne l'oxyberbérine, avec cette différence que la couleur disparaît ici par addition d'eau.

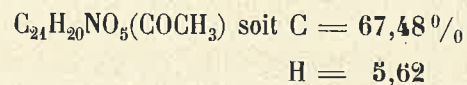
*Analyses.*

I	subst.:	0,1129 gr.:	0,2842 gr.	CO <sub>2</sub>	0,0602 gr.	H <sub>2</sub> O
II	»	0,1210 »	0,3039 »	»	0,0616 »	»
Trouvé		I	II	Calculé pour C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>		
	C	68,66 0/0	58,49 0/0	68,66 0/0		
	H	5,92	5,65	5,72		

De même que l'oxyberbérine, l'oxydéhydro-nor-coralydine cristallise très bien dans l'acide acétique et surtout dans l'anhydride acétique chaud. Mais elle semble alors subir en même temps une transformation; les prismes jaune-pâle primitifs ont fait place à de très fines aiguilles presque complètement incolores; le point de fusion est monté de 190° à 195°. La composition de la substance (séchée à 110° jusqu'à poids constant) semble aussi s'être modifiée, ainsi que le montrent les deux analyses suivantes :

I	0,1562 gr. subst.:	0,3856 gr.	CO <sub>2</sub>	0,0783 gr.	H <sub>2</sub> O
II	0,1558 »	»	0,3836 »	»	0,0758 »
Trouvé		I	II		
	C	67,32 0/0	67,14 0/0		
	H	5,57	5,40		

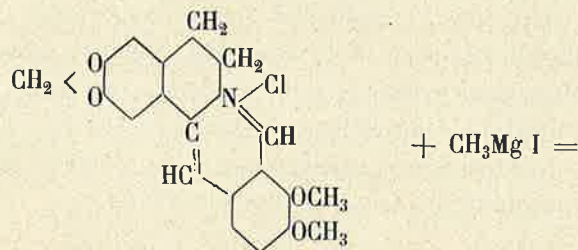
Ces chiffres correspondent approximativement à ceux qu'exigerait un dérivé mono acétylé de l'oxydéhydro-nor-coralydine,



mais il est difficile, sans une étude plus approfondie, de se faire une idée de la constitution éventuelle de ce dérivé.

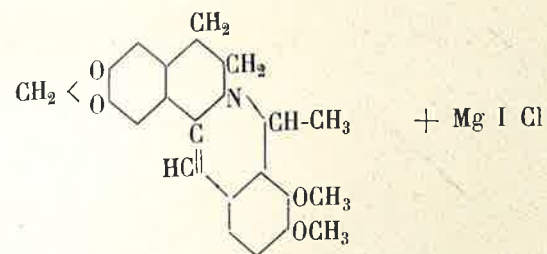
#### Action du réactif de Grignard sur la déhydro-nor-coralydine.

FREUND et H. BECK<sup>1</sup> ont trouvé que les sels de berbérine réagissent avec les organo-magnésiens en donnant des dérivés de la dihydroberbérine. Avec l'iodure de méthylmagnésium, par exemple, la transformation a lieu selon l'équation suivante :



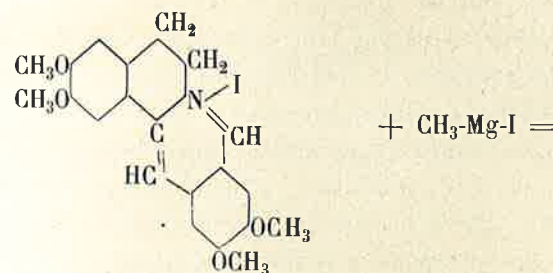
Chlorhydrate de berbérine

1) Berichte 37, 4673 (1906).

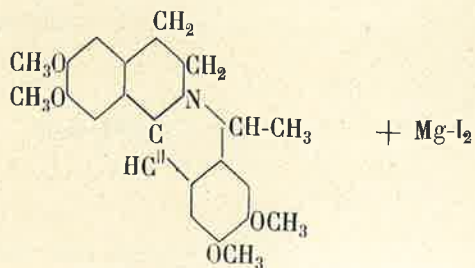


Méthyl-déhydro-berbérine

Vu l'analogie de la déhydro-nor-coralydine avec la berbérine, il était probable que les sels de la première de ces bases se comporteraient de même, et fourniraient, sous l'influence de l'iodure de méthylmagnésium, une base méthylée (IX), que l'on pourrait convertir, soit par réduction en coralydine, soit par oxydation en déhydro-coralydine.



Iodhydrate de déhydro-nor-coralydine.



IX

0,5 gr. de magnésium  
3 gr. d'iodure de méthyle  
50 cm<sup>3</sup> d'éther sec

sont mélangés dans un petit ballon muni d'un réfrigérant à reflux. La réaction commence déjà à froid, on le termine en chauffant quelques instants au bain-marie, puis, lorsque tout le magnésium s'est dissous, on décante la solution dans un autre ballon contenant 0,5 gr. d'iodure de déhydro-nor-coralydine et 20 cm<sup>3</sup> d'éther sec. On chauffe le tout pendant une journée. L'addition de quelques gouttes de pyridine facilite la réaction. On agite alors avec de l'eau, ce qui met en liberté la nouvelle base, et on extrait celle-ci par l'éther. La solution étherée est à son tour agitée avec de l'acide chlorhydrique dilué et celui-ci évaporé à sec. Le résidu est recristallisé dans l'acide chlorhydrique à 40<sup>0</sup>/<sub>0</sub>; il fond à 120° et constitue le chlorhydrate de la base IX.

La base elle-même cristallise difficilement dans l'alcool méthylique. Elle est jaune et fond vers 180°.

Les rendements en ces deux derniers produits, chlorhydrate et base libre, ont malheureusement été si faibles, que je n'ai pu étudier plus complètement ces corps, ni même

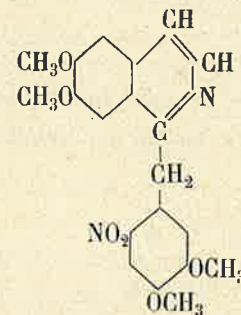
en faire l'analyse. Pour établir leur nature, j'ai dû me borner à les soumettre à l'oxydation au moyen de l'iode et de l'alcool. J'ai obtenu ainsi des substances plus faciles à purifier et à caractériser, et que j'ai trouvées identiques aux sels de la *déhydro-coralydine* de Pictet et Malinowski, et non à ceux de la *déhydro-corydaline*. J'ai eu ainsi une nouvelle preuve de la constitution de la *nor-coralydine*.

Le tableau suivant donne les résultats de cet examen comparatif, basé sur les points de fusion des iodhydrates et des picrates.

	I	II	III	IV
	Produit d'oxydation de la base IX	Déhydro-nor-coralydine	Déhydro-corydaline	Déhydro-coralydine
Iodhydrate	266°	252,5°	237°	266°
Picrate	243°	255°	—	243°

Les mélanges des sels I et IV ont montré les points de fusion 266° et 243°, ce qui prouve leur complète identité.

**Nitro-papavérine.**



La nitration de la papavérine a déjà été effectuée par Hesse<sup>1</sup>. Ce savant a obtenu un dérivé mononitré, fusible à 185°; il n'a pas déterminé la position occupée par le groupe NO<sub>2</sub>. Ce point n'a été établi qu'en 1904 par R. Pschorr<sup>2</sup> et cela en montrant que la nitropapavérine fournit :

1° par oxydation au moyen du permanganate de potasse l'acide 6-nitrovératrique (I) fusible à 188-190°, dont la constitution avait été précédemment déterminée par lui-même<sup>3</sup>;

2° par l'action de la potasse sur son iodométhylate le 6-nitro-homovératrol (II) fusible à 118°, dont la constitution avait été déterminée par H. Cousin<sup>4</sup>.



I



II

Pour la préparation de la nitropapavérine, j'ai suivi les indications de Pschorr<sup>2</sup>.

20 cm<sup>3</sup> d'acide nitrique de densité 1,40 sont refroidis à une température de 0—5° dans un mélange de glace et de sel; on y introduit, en agitant continuellement, 3 gr. de

1) Hesse. *Annalen Suppl.*, 8, 292.

2) Pschorr. *Berichte* 37, 1932 (1904).

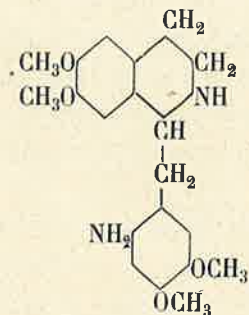
3) Pschorr. *Berichte* 32, 3405 (1900).

4) Cousin. *Ann. Ch. phys.* (7) 13, 545 (1898).

papavérine finement pulvérisée, puis on verse le tout dans de l'eau glacée. Le nitrate de nitropapavérine se précipite en cristaux jaune-orangé. On le sépare par filtration, le lave à l'eau et le décompose en le chauffant au bain-marie avec de l'ammoniaque étendue. On filtre de nouveau, lave la base libre avec de l'eau et un peu d'alcool et la fait recristalliser dans l'éther acétique. Point de fusion 185°.

### Réduction de la nitropapavérine.

#### Amino-tétrahydro-papavérine.



On chauffe au bain-marie 20° d'étain granulé avec environ 50 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. Dès que le dégagement d'hydrogène est en pleine activité, on ajoute, par petites portions, 3 gr. de nitropapavérine; on continue à chauffer pendant 5 heures, en ajoutant encore de l'étain ou de l'acide si cela est nécessaire, puis on laisse refroidir. Le lendemain, on dilue la solution acide avec un volume égal d'eau; le chlorostannate d' amino-tétrahydro-papavérine se précipite peu à peu et presque entièrement, en aiguilles incolores. On le sépare par filtration, on le

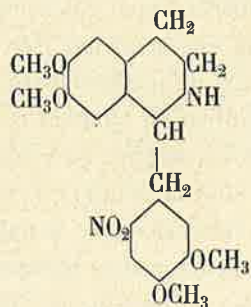


lave avec très peu d'eau, puis on le redissout dans environ 200 cm<sup>3</sup> d'eau bouillante et on fait passer dans cette solution un courant d'hydrogène sulfuré jusqu'à précipitation complète de l'étain. On filtre, on lave bien le sulfure d'étain à l'eau bouillante et on évapore à sec les filtrats. Le résidu est constitué par le *chlorhydrate d'amino-tétrahydro-papavérine* à l'état presque pur. On le fait recristalliser dans de l'acide chlorhydrique à 50 % ; il forme alors de beaux cristaux d'apparence cubique, facilement solubles dans l'eau, peu solubles dans l'acide chlorhydrique. Point de fusion 237°. Rendement 85 %.

Le filtrat du chlorostannate fournit encore une petite quantité du chlorhydrate (accompagné d'un peu d'autres produits de réduction), si on l'évapore à siccité, redissout le résidu dans environ 1 litre d'eau bouillante, le décompose comme ci-dessus par l'hydrogène sulfuré, et soumet le produit à une nouvelle réduction par l'étain et l'acide chlorhydrique.

L'*amino-tétrahydro-papavérine* libre se colore rapidement à l'air et est peu stable.

**Nitro-tétrahydro-papavérine.**



On dissout 0,2 gr. de chlorhydrate de tétra-hydro-papavérine dans 2 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial ; on refroidit extérieurement avec de la glace et on ajoute, en une fois, un mélange de 1 cm<sup>3</sup> d'acide nitrique de densité 1,40 et de 1 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial. On agite vigoureusement, la couleur de la solution passe graduellement au rouge de plus en plus prononcé ; avant qu'elle devienne tout à fait foncée, on arrête la nitration en coulant le liquide dans quelques morceaux de glace et en agitant le mélange. Le *nitrate de nitro-tétrahydro-papavérine* cristallise alors en paillettes volumineuses ; il est assez impur, et plus ou moins souillé de produits accessoires, dûs à une nitration plus avancée ou à une oxydation. On peut le purifier en le faisant cristalliser dans l'eau, mieux encore en le transformant en *chlorhydrate*. A cet effet, on chauffe le nitrate au bain-marie avec une solution de carbonate de soude à 20 % ; la base, ainsi mise en liberté, est rapidement filtrée, lavée avec un peu d'eau, puis redissoute à chaud dans la quantité nécessaire d'acide chlorhydrique à 3 %. Par refroidissement, le chlorhydrate cristallise en aiguilles blanches ; on le fait recristalliser dans l'eau. Il est alors pur et complètement débarrassé de tous les produits accessoires. Son point de fusion est situé à 228°. Il ne renferme pas d'eau de cristallisation. Il est pratiquement insoluble dans l'acide chlorhydrique concentré.

*Analyse.*

0,1261 gr. subst. : 0,2613 gr. CO<sub>2</sub>, 0,0688 gr. H<sub>2</sub>O

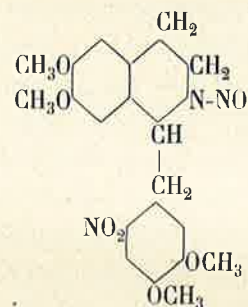
	Trouvé	Calculé pour C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cl.
C	56,51 %	56,51
H	6,06	5,94

La *nitro-tétrahydro-papavérine libre*, obtenue par décomposition du nitrate ou du chlorhydrate par le carbonate de soude, est peu stable à l'air et s'y colore rapidement. Elle fond à environ 140°, elle est facilement soluble dans le chloroforme. Je l'ai soumise à la *réduction* en versant peu à peu sa solution chloroformique (contenant 1 gr. de base) sur un mélange de 5 gr. de chlorure stanneux et de 10 gr. d'acide chlorhydrique concentré, chauffé sur le bain-marie. Le chloroforme disparaît par ébullition après chaque addition et on obtient une solution claire, qui ne laisse rien déposer par refroidissement. On la sursature par la soude et on l'extrait deux ou trois fois par l'éther. Les solutions étherées sont ensuite agitées avec de l'acide chlorhydrique et celui-ci évaporé à sec au bain-marie. Le résidu, recristallisé dans l'acide chlorhydrique à 50 %/o forme de beaux cristaux d'apparence cubique, qui fondent à 237°. Ce sel est par son aspect et par toutes ses propriétés, identique au *chlorhydrate d'amino-tétrahydro-papavérine* décrit plus haut, et obtenu par réduction directe de la nitro-papavérine au moyen de l'étain et de l'acide chlorhydrique. Un mélange des 2 sels de chaque provenance, fond exactement à 237°, comme chacun d'eux en particulier.

De cette identité découle la constitution de la nitro-tétrahydro-papavérine; la position du groupe NO<sub>2</sub> dans cette dernière est la même que dans la nitro-papavérine elle-même. Que l'on soumette à la nitration la papavérine ou la tétrahydro-papavérine, c'est dans les deux cas l'atome d'hydrogène 6 du noyau vératrique qui est remplacé par le groupe NO<sub>2</sub>.

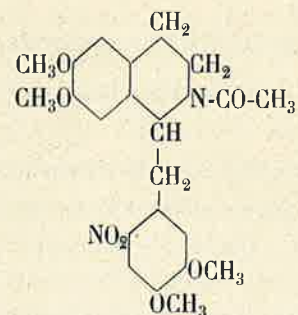
La nitro-tétrahydro-papavérine est une base secondaire, ainsi que le montre sa facile transformation dans les deux dérivés suivants :

**Nitroso-nitro-tétrahydro-papavérine.**



On obtient cette nitrosamine en dissolvant dans l'eau le chlorhydrate de nitro-tétrahydro-papavérine, refroidissant, et ajoutant d'abord une quantité suffisante d'acide chlorhydrique, puis la quantité calculée de nitrite de soude en solution aqueuse à 40 %/o. La nitrosamine se précipite, on la filtre, la lave à l'eau et la fait cristalliser dans l'alcool. Elle forme des prismes courts, incolores, fusibles à 176°. Elle donne la réaction de Liebermann.

**Acétyl-nitro-tétrahydro-papavérine.**



0,5 gr. de chlorhydrate de nitro-tétrahydro-papavérine sont mis en suspension dans 50 cm<sup>3</sup> de toluène; le mélange est chauffé à l'ébullition à feu nu dans un petit ballon muni d'un réfrigérant à reflux, fermé lui-même par un tube à chlorure de calcium. On introduit peu à peu par le réfrigérant du chlorure d'acétyle en excès. Le chlorhydrate entre lentement en dissolution, tandis qu'il se dégage du gaz chlorhydrique. L'opération est terminée au bout de 4 heures environ. On filtre alors à chaud la solution toluénique et on la verse dans un grand excès d'éther de pétrole. Le dérivé acétylé est précipité, on l'essore, on le lave avec un peu d'éther de pétrole, on le met à sécher sur une assiette poreuse et on le fait recristalliser dans l'alcool étendu, ou dans l'acide acétique dilué. On obtient ainsi des aiguilles jaune très pâle, insolubles dans l'eau et fusibles à 191°.

*Analyse.*

0,1094 gr. subst.: 0,2453 gr. CO<sub>2</sub>, 0,0634 gr. H<sub>2</sub>O

	Trouvé	Calculé pour C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>
C	61,15 %	61,39
H	6,43	6,05

**Condensation de la Nitro-tétrahydro-papavérine avec l'acétal.**

1 gr. de chlorhydrate de nitro-tétrahydro-papavérine est mélangé à 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré et 20 cm<sup>3</sup> d'eau. Le tout est chauffé au bain-marie dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant. On ajoute par petites portions un grand excès d'acétal. On chauffe pendant 2 heu-

res. Il y a léger brunissement du mélange, mais le sel n'entre pas en dissolution complète.

Par refroidissement il se dépose de nouveau presque entièrement. Ainsi que le montrent toutes ses propriétés, et en particulier celle de donner une nitrosamine avec le nitrite de soude, ce sel est le chlorhydrate de nitro-tétrahydro-papavérine non transformé.

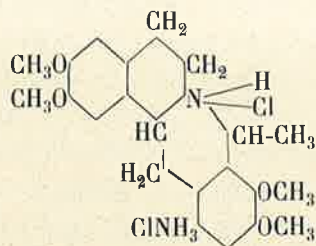
Dans le filtrat de ce sel, il n'y a que fort peu de substance organique. En y ajoutant de l'ammoniaque, on précipite une base n'est autre que la nitro-tétrahydro-papavérine.

Il n'y a donc pas eu condensation avec l'acétal. J'ai fait de nombreux autres essais, en variant de mon mieux les conditions de l'expérience (concentration de l'acide chlorhydrique, durée de chauffe, etc.) ou en opérant en milieu acétique, ou même alcalin, le résultat est toujours resté négatif. Je dois en conclure que la présence du groupe NO<sub>2</sub> rend, ici comme dans quelques autres cas déjà connus, la molécule réfractaire à une nouvelle cyclisation.

**Condensation de l'amino-tétrahydro-papavérine avec l'acétal.**

Je l'ai effectuée comme dans tous les cas précédents, c'est-à-dire en chauffant au bain-marie, dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant, 1 gr. de chlorhydrate d'amino-tétrahydro-papavérine avec 2 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré et 5 cm<sup>3</sup> d'eau, et en ajoutant, peu à peu, dans l'espace d'une demi-heure, 2 gr. d'acétal. La solution prend peu à peu une couleur foncée. Par refroidissement, rien ne se dépose. Je dilue alors avec de l'eau, précipite la base par le carbonate de soude et l'extrait par l'éther.

La solution étherée est ensuite séchée sur le sulfate de soude, puis j'y fais passer un courant de gaz chlorhydrique sec; il se forme un précipité jaune, que je filtre. Mais il est déliquescent à l'air humide et difficile à conserver; je n'ai pu l'obtenir à l'état voulu pour l'analyser. Ce corps est probablement le *chlorhydrate d'amino-corydaline*.



Il possède, en effet, un groupe  $\text{NH}_2$  ainsi que le montrent la réaction de la carbylamine qu'il donne avec le chloroforme et la potasse alcoolique, et le beau colorant rouge qu'il fournit, après diazotation avec le  $\beta$ -naphтол. Dans sa formation, l'acétal a donc réagi seulement avec le groupe  $\text{NH}$ , et non pas avec le groupe  $\text{NH}_2$  de l'amino-tétrahydro-papavérine, ainsi qu'on pouvait du reste le prévoir.

Par l'action des carbonates alcalins, ce chlorhydrate fournit une base très instable.

Etant données les propriétés peu avantageuses de cette base et de son chlorhydrate, j'ai dû renoncer à les étudier de plus près, et j'ai procédé sans autre aux essais voulus pour éliminer leur groupe  $\text{NH}_2$ , et arriver ainsi, si possible à la corydaline.

J'ai procédé selon la méthode de FRIEDLÄNDER<sup>1</sup> en dia-

<sup>1</sup>) Berichte 22, 587.

zotant le chlorhydrate en solution aqueuse et en versant le produit dans une solution froide de chlorure stanneux dans la soude. En chauffant ensuite à une température voisine de l'ébullition, je n'ai observé qu'un très faible dégagement d'azote. Par refroidissement, il s'est déposé une petite quantité d'une substance de nature basique, mais de consistance résineuse, et que je n'ai pu réussir à purifier par cristallisation. Plusieurs essais successifs m'ont donné le même résultat. Je n'ai donc pu réussir, de cette manière, à isoler une substance définie que j'eusse pu comparer à la corydaline.

NI-GE SCIEN



590179

SUITE ANCIENNE ESCALIER DE CANTIER DE LA

UNI-GE SCIEN



1071590179

FOCALIS DE CUNTILOE DE LA