

L'α-glucoheptite.

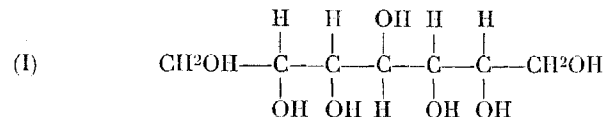
Les eaux-mères réunies de la glucoheptulite, aussi bien débarassées que possible de cette dernière, ont été ramenées au poids de 20 gr. et additionnées à chaud de 70 cc. d'alcool à 95°. Après refroidissement, on a isolé par essorage 3^{es},5 d'un produit, fusible à +121°, que l'on a dissous dans 25 cc. d'alcool à 80 centièmes bouillant; on a amorcé avec quelques cristaux d'α-glucoheptite artificielle. Il s'est déposé de longues aiguilles blanches qui, recristallisées plusieurs fois dans l'alcool à 80 0/0, jusqu'à constance du point de fusion, fondaient à +129-130°, présentaient la composition et tous les caractères, y compris l'inactivité sur le plan de la lumière polarisée, de l'α-glucoheptite de synthèse.

Constitution de l'α-glucoheptulose et de l'α-glucoheptulite.

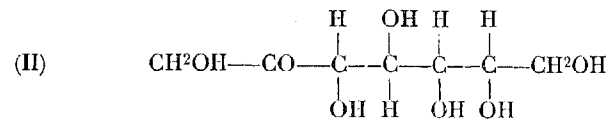
Tout d'abord, les résultats que nous venons d'exposer démontrent que le nouveau sucre réducteur obtenu par l'action de la bactérie du sorbose sur l'α-glucoheptite est bien, comme on pouvait le supposer, un sucre à fonction cétonique.

Ensuite, ils nous permettent d'imaginer, au moins à titre provisoire, quelles sont les formules structurales de l'α-glucoheptulose et de l'α-glucoheptulite.

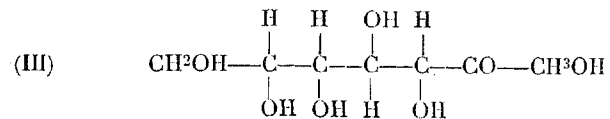
L'α-glucoheptite artificielle de E. Fischer dont nous sommes partis ne peut être représentée, d'après son mode de préparation et son absence de pouvoir rotatoire que par la formule suivante :



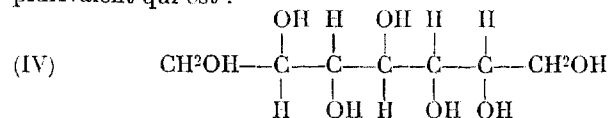
dans laquelle les deux chaînons alcooliques secondaires extrêmes doivent être transformables en carbonyles par la bactérie du sorbose si, toutefois, aucune observation nouvelle ne vient contrarier cette manière de voir. Suivant la place où la transformation microbienne a lieu, on peut donc s'attendre pour l'α-glucoheptulose, soit à la structure représentée par la formule :



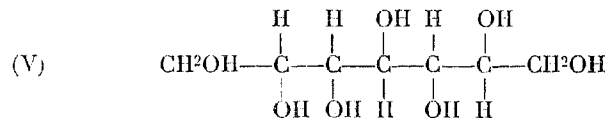
soit à celle qui correspond à la formule :



Par hydrogénation, l'une comme l'autre de ces structures conduit à un mélange d'α-glucoheptite (I) régénérée et d'un second alcool plurivalent qui est :



si l'α-glucoheptulose possède la formule (II) et :



si le sucre cétonique possède, au contraire, la formule (III).

Il est facile de voir que ces deux dernières formules sont individuellement dissymétriques, ce qui s'accorde avec le pouvoir rotatoire de l'α-glucoheptulite, mais qu'elles sont, au contraire, l'une par rapport à l'autre, absolument symétriques. Théoriquement, les deux substances qu'elles représentent devraient être les deux β-glucoheptites, *l* et *d*. Pratiquement, il n'est pas encore possible d'affirmer que l'α-glucoheptulite est une des deux β-glucoheptites : la forme à pouvoir rotatoire droit de ces substances artificielles a bien été obtenue à l'état cristallisé, par L. H. Philippe (5), mais les constantes physiques publiées ne sont pas superposables. De nouvelles recherches doivent être entreprises pour savoir si les divergences constatées tiennent à ce que les alcools plurivalents à comparer n'ont pas suffisamment été purifiés ou si ces alcools appartiennent vraiment à des espèces chimiques différentes.

N° 107. — Action du chloral anhydre sur les aminoalcools et les éthers oxyamines à fonction aminée tertiaire (1);
par E. FOURNEAU et M^{lle} W. BRYDOWNA.

(30.6.1928.)

Les combinaisons du chloral avec les alcools sont connues depuis longtemps (2). Le demi-acétal méthylique $CCl^3CHOHOCH^3$ bout à 106°; le dérivé éthylique à 115-116°. Ces demi-acétals fournissent, par ébullition avec l'anhydride acétique, des éthers-sels et parfois même des diéthers-sels avec déplacement du radical alcoylé. L'alcoolate de chloral est assez stable; on peut le séparer de sa solution alcoolique par addition de chlorure de calcium. Cependant, au cours de sa distillation on observe un dédoublement partiel en

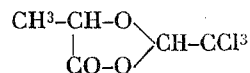
(5) L. H. PHILIPPS, *Ann. chim. phys.* (8), 1912, t. 26, p. 289.

(1) Ce travail avait été déjà commencé par l'un de nous au laboratoire de recherches des Etablissements Poulenc frères avec M. Charpentier et M. Fiore.

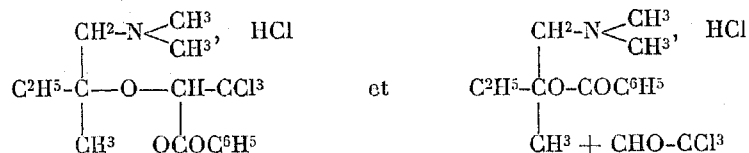
(2) *D. ch. G.*, 1870, t. 3, p. 444. — MARTIUS et MENDELSSOHN-BARTHOLODY JAKOBSEN, *Ann. Lieb.*, t. 457, p. 244. — A. LIEBEN, *D. ch. G.*, 1870, t. 3, p. 907. — *J. f. Prakt. Ch.*, 1869, p. 504.

chloral et alcool; les composants se combinent ensuite dans le récipient où on recueille les produits de la distillation.

Comme autres dérivés du chloral on peut citer sa combinaison avec la monochlorhydrine du glycol, les acétals mixtes méthyllique et éthylique, propylique, isopropylique, etc. On connaît aussi les substances obtenues en combinant le chloral avec des éthers d'acides alcools dans lesquels un des oxydyles de l'hydrate de chloral et l'oxydyle de l'acide alcool interviennent pour donner un éther oxyde avec départ d'une mol. d'eau, et où l'autre fonction alcoolique de l'hydrate de chloral forme un éther-sel avec la fonction acide de l'acide alcool, par exemple les chloralides de l'éther trichlorolactique, de l'acide lactique, de l'acide phénylglycolique. Le chloralide de l'acide lactique possède la constitution suivante :



Les alcoolates de chloral provenant des alcalamines constituent un type particulier qui n'avait pas encore été signalé. A première vue ils devaient présenter quelques particularités intéressantes. Comment se comporterait, par exemple, l'oxydyle libre en présence des chlorures d'acide? Ceux-ci peuvent, en effet, agir de deux manières :



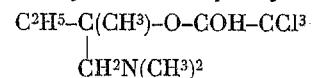
Dans le premier cas la formule des alcoolates se trouverait naturellement bien établie. Il est vraisemblable, en outre, que les nouveaux complexes offriraient un certain degré de stabilité. On pouvait également se demander si les dérivés benzoylés contenant le reste acide en dehors de la fonction alcoolique de l'amino-alcool, posséderaient les propriétés anesthésiques qui caractérisent les éthers benzoylés de toutes les alcalamines.

Les aminoalcoolates de chloral se préparent en mélangeant à froid : 1 mol. de chloral et 1 mol. d'aminoolcool. Le mélange s'échauffe très fortement et il est bon de le refroidir par de la glace. Quand on met en œuvre l'éthyldiméthylaminodiméthylcarbinol (base de la Stovaine), comme les points d'ébullition de la base et du chloral anhydre sont très voisins, le mélange des deux corps distille à une température voisine de 80-90° qui ne peut être évidemment celle du complexe, lequel devrait bouillir beaucoup plus haut. Lorsqu'on emploie des bases bouillant plus haut que le chloral anhydre, le mélange se décompose à l'ébullition même dans le vide, une partie du chloral anhydre distille pour son compte, puis la base distille à son tour et on obtient un assez fort résidu noir.

En somme, les dérivés des amino-alcools sont dissociés quand on les distille, et comme les combinaisons ne sont pas cristallisées

il est impossible de savoir si on a affaire à des corps purs ou non. Il est vraisemblable toutefois que, quand on fait agir les deux corps en quantité théorique, la réaction est intégrale. Par contre, comme on le verra plus loin, si on étherifie la fonction alcool de l'hydrate de chloral restée libre, on obtient des éthers stables, distillables sans dissociation.

*Préparation du demi-acétal de l'hydrate de chloral
et de diméthylaminométhyléthylcarbinol.*

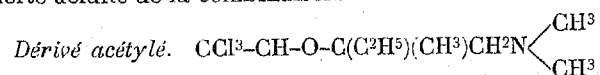


On mélange 48 gr. de chloral anhydre avec 42 gr. de diméthylaminoéthylméthylcarbinol. La combinaison s'accompagne d'un assez fort dégagement de chaleur. On abandonne pendant quelques heures et on distille dans le vide sous 10 mm. Presque tout le liquide passe sous 56-58°. C'est à peu près le point d'ébullition dans le vide du chloral et de la base pris séparément. Dans la réaction précédente il se fait donc un mélange dissociable, chacune des deux substances qui le composent distille séparément, et elles se recombinent dans le récipient où on les reçoit. La combinaison du chloral et de la base fournit un chlorhydrate. Quand on traite sa solution étherée par une solution étherée d'acide chlorhydrique, il se sépare une poudre cristalline qu'on peut faire recristalliser dans l'alcool absolu additionné d'éther anhydre. Des cristaux losangiques se déposent; ils fondent à 128-130° en se décomposant. Si on chauffe la combinaison avec un peu de soude elle est presque immédiatement détruite avec séparation de chloroforme.

L'action du chlorure de benzoyle, donne deux substances : d'une part, de la stovaine et d'autre part l'éther benzoïque de la combinaison.

On mélange 10 gr. de chlorure de benzoyle, 10 gr. de base chloral (c'est le nom simple que nous donnons à la combinaison) et 20 gr. de benzène. Le mélange s'échauffe. On l'abandonne pendant 24 h. Un précipité cristallin se sépare. On décante le benzène et on lave le précipité avec le même solvant à 2 ou 3 reprises, puis enfin avec de l'éther. La solution benzénique, additionnée d'éther, est abandonnée. Il se fait un nouveau précipité. Chacun des précipités est recristallisé séparément dans l'alcool additionné d'éther. Il se sépare tout d'abord des cristaux transparents volumineux, puis, en plus petite quantité, des cristaux sphériques, opaques, ressemblant à de la leucine. Ces petits cristaux sont éloignés mécaniquement par lavage. Les cristaux brillants fondent à 196-198° en se décomposant. Le dosage de chlore donne un pourcentage de 8,67 au lieu de 8,47 calculé pour le chlorhydrate de l'éther benzoïque de la base chloral. Les eaux-mères fournissent surtout le corps opaque cristallisant en petits amas mêlés de quelques cristaux brillants. Après plusieurs cristallisations on obtient une substance dont le point de fusion (175°) ne varie plus. L'analyse de ce sel montre qu'il s'agit de la stovaine.

La combinaison benzoylée de la base chloral a des propriétés anesthésiques très puissantes mais qui sont inutilisables en raison de la forte acidité de la combinaison.



Chlorhydrate. — Base du chloral 30 gr. Chlorure d'acétyle 8 gr. Acétone 20 cc. Mélanger. Il se produit un fort échauffement. Refroidir. Après quelques minutes tout se prend en une masse cristalline. Essorer. Laver avec de l'acétone. On obtient 77^{gr},7 de produit brut. Recristalliser dans le moins possible d'acétone. Aiguilles fines fondant à 186°. Après une deuxième cristallisation le point de fusion se fixe à 193°.

0^{gr},2125 de subst. exige 6 cc. AgNO₃ n/10. — Calculé pour CCl³-CH-O-C(C²H⁵)(CH³)CH²N(CH³)²HCl 9,93 (pour le chlore de HCl



formant le sel). — Trouvé : 10,0.

Base acétylée libre. Le chlorhydrate est dissous dans l'eau. La solution, additionnée de carbonate de soude est extraite à l'éther. L'éther est séché sur du sulfate de soude et évaporé. Le résidu fractionné, fournit un liquide bouillant à 158-160°. C'est la base acétylée, beaucoup plus stable par conséquent que la base chloral. Comme dans le cas des alcoolates de chloral l'acétylation de l'oxhydyle resté libre empêche la dissociation de l'alcoolate.

Dans un brevet pris par les Etablissements Poulenc frères et E. Fourneau, pour l'obtention du dérivé du chloral avec les éthers éthylique et propylique de l'acide diméthylaminooxyisobutyrique, des substances analogues aux précédentes ont été décrites mais elles s'en distinguent toutefois par le fait qu'elles distillent très bien et à une température notablement supérieure à celle des composants. D'autre part, ces substances cristallisent et les points de fusion qui sont donnés dans le brevet pour les éthers éthylique et propylique sont tellement voisins qu'on peut se demander s'il ne s'agit pas d'une seule et même substance.

Notre attention a été attirée sur ce point et nous avons préparé les dérivés chloralés dont il s'agit; ils s'obtiennent avec la plus grande facilité dans les conditions décrites dans le brevet.

On mélange par exemple 50 gr. de l'éther éthylique du 3-diméthylamino-2-méthylpropane-2-oloïque avec 42 gr. de chloral anhydre en évitant un trop grand échauffement. On laisse quelque temps en contact et on distille dans le vide. Une petite partie du liquide passe entre 60-75° sous 20 mm., c'est l'éther aminé qui n'a pas réagi, mais la majeure partie passe sous 22 mm. à 140-142°. Le poids distillé est de 65 gr.

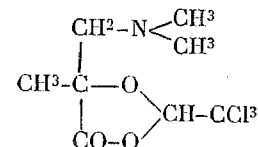
Le liquide distillé se prend en masse cristalline que l'on essore et que l'on redissout à chaud dans l'éther de pétrole bouillant. On obtient par refroidissement des prismes quadrangulaires très volumineux fondant à 66-67°, solubles dans tous les solvants orga-

niques, insolubles dans l'eau. Le chlorhydrate de cette substance cristallise en fines aiguilles très solubles dans l'eau et l'alcool, peu solubles dans l'acétone et fondant vers 180-186°. Subst., 0^{gr},1611; AgNO₃, 5^{cc},3; trouvé : Cl 0/0, 11,44. Calculé : Cl 0/0, 11,32.

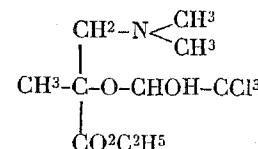
Or, si on emploie l'éther propylique au lieu de l'éther éthylique on obtient un produit qui distille exactement au même point que le précédent, qui fond également au même point, et enfin le point de fusion n'est pas abaissé par le mélange des deux produits. Il s'agit donc d'une seule et même substance.

Abandonnée à l'air cette dernière ne tarde pas à prendre un aspect opaque, à se réduire en poudre; elle se transforme en un produit tout à fait différent qui n'est pas autre chose qu'un mélange d'hydrate de chloral et d'acide diméthyl-aminooxyisobutyrique provenant de l'hydratation de la combinaison :

L'analyse conduit à la formule :



alors que dans le brevet on lui attribue la forme :



C'est donc à la fois un éther de l'hydrate de chloral, un demi acétal de ce même hydrate, et un chloralide tout à fait analogue au dérivé acétylé de la base chloral avec cette seule différence qu'ici, la fonction acide formant l'éther est attaché à la molécule.

(Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Institut Pasteur.)

N° 108. — Contribution à l'étude des uréides des acides bromo-valérianiques. III. — Influences sur les propriétés physiologiques de la migration de l'halogène dans la chaîne de l'acide; par MM. FOURNEAU et FLORENCE.

(29.1.1928.)

Des recherches publiées dans deux articles précédents portant sur les uréides des acides bromo-valérianiques, nous avons pu conclure : 1° Que la ramification de la chaîne de l'acide se traduisant par des différences d'ordre physique a une influence manifeste sur les propriétés pharmacodynamiques, l'intensité hypnotique étant parallèle à cette ramification; 2° Que le groupement

$\begin{array}{c} | \\ \text{Br} \end{array}$, qui existe dans des composés particulière-