

Diss. ETH : 1636 B.

# Sur l'Extraction des Substances acylables par le Dichlorure de Bétaïnyle

THÈSE

PRÉSENTÉE

À L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE FÉDÉRALE,  
ZURICH,

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE  
DOCTEUR ÈS SCIENCES TECHNIQUES

PAR

**RODRIGO C. GONÇALVES**  
de Lisbonne — Portugal

Rapporteur: M. le Prof. Dr. L. Ruzicka  
Corapporteur: M. le Prof. Dr. Pl. A. Plattner

Sér.



Lisbonne, 1947  
Imprimerie Tipografia Silvas, Limitada  
Rua de D. Pedro V, 120

Leer - Vide - Empty

## Table des matières

### Partie Théorique.

Introduction .....	9
Préparation des esters bétaïniques .....	12
Préparation des alcoylamides bétaïniques .....	14
A. Bromures d'alcoyle .....	14
B. Alcoylphtalimides .....	15
C. Alcoylamines primaires .....	16
D. Alcoylamides bétaïniques.....	17
Extraction des alcools solubles dans l'éther par le dichlorure de bétaïne .....	18
Saponification fractionnée des esters bétaïniques .....	21

### Partie expérimentale.

A. Préparation du dichlorure de bétaïne .....	25
B. Préparation des esters bétaïniques .....	27
1) Ester benzylique bétaïnique .....	27
2) Ester stéarylique bétaïnique .....	29
3) Ester cétylique bétaïnique .....	29
4) Ester tétradécylique bétaïnique .....	30
5) Ester dodécylique bétaïnique .....	31
6) Ester amylique tertiaire bétaïnique .....	31
7) Ester bétaïnique du cédrool .....	32
8) Ester bétaïnique du géraniol.....	34
9) Ester bétaïnique du linalol .....	34
10) Ester bétaïnique du tocophérol .....	35
C. Préparation des bromures d'alcoyle .....	36
1) Bromure de cétyle .....	36
2) Bromure de tétradécyle .....	37
D. Préparation des alcoylphtalimides.....	38
1) Cétylphtalimide .....	38
2) Tétradécylphtalimide .....	38

E. Préparation des alcoylamines primaires .....	39
1) Cétylamine .....	39
2) Tétradécylamine .....	40
3) Dodécylamine .....	40
F. Préparation des alcoylamides bétaïniques .....	41
1) Stéarylamide bétaïnique .....	41
2) Cétylamide bétaïnique .....	42
3) Tétradécylamide bétaïnique .....	43
4) Dodécylamide bétaïnique .....	44
G. Extraction des alcools solubles dans l'éther .....	45
1) Solution à 15,2 % d'alcool benzylique dans le xylène .....	45
2) Solution à 1,92 % d'alcool benzylique dans le cumène ...	45
3) Solution à 0,19 % de cholestérol dans le cumène .....	46
4) Solution à 0,12 % de cholestérol dans l'huile d'olive .....	46
H. Extraction des alcools des extraits végétaux .....	47
I. Extraction des alcools libres de l'huile de foie de morue .....	51
J. Extraction des alcools libres ou estérifiés d'un extrait de testicules de porc .....	51
K. Extraction totale des substances acylables solubles dans l'éther de la rate de porc et recherche des hormones sexuelles par le réactif T le <i>Girard</i> . .....	55
Résumé .....	65
Curriculum vitae .....	67

**A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE**

Leer - Vide - Empty

Que Monsieur le Professeur Dr. *L. Ruzicka* et Monsieur le Professeur Dr. *Pl. A. Plattner* veillent bien trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude pour leurs précieux conseils et pour l'intérêt bienveillant qu'ils n'ont pas cessé de me témoigner au cours de mes recherches.

Je remercie l'Instituto para a Alta Cultura de Lisbonne pour les subsides accordés.

Leer - Vide - Empty



# Partie Théorique

## Introduction

Pour l'emploi thérapeutique, il est très important de transformer les substances physiologiquement actives insolubles dans l'eau en dérivés hydrosolubles. Dans les organes, ces dérivés doivent pouvoir régénérer, le cas échéant, les substances initiales.

En analyse organique, ce changement de solubilité permet souvent de simplifier les extractions. Dans le cas de mélanges complexes, extraits végétaux ou animaux par exemple, une telle méthode analytique offre des avantages évidents.

Nous nous proposons dans ce travail d'appliquer cette méthode à l'isolement d'alcools contenus dans les extraits éthers neutres d'origine végétale ou animale. Comme l'accumulation de fonctions alcool ou la coexistence d'autres groupements hydrophiles (carboxyles, etc.) détermine fréquemment l'insolubilité dans l'éther, beaucoup de substances hydroxylées ne seront pas traitées dans ce travail.

Dans la bibliographie chimique on trouve plusieurs exemples de transformation en dérivés hydrosolubles d'alcools insolubles dans l'eau.

Les esters partiels de polyacides minéraux ou organiques, de nature hétéropolaire plus ou moins accentuée, donnent des sels alcalins souvent solubles dans l'eau et insolubles dans l'éther. On peut citer les sels alcalins des monoesters phosphoriques et sulfuriques <sup>1)</sup> et les sulfonates alcalins des esters benzoïques de l'acide m-sulfo-benzoïque <sup>2)</sup>.

---

<sup>1)</sup> C. 1938, I, 3659.

<sup>2)</sup> P. Ruggli, Helv. 24, 197 (1941).

Sur la solubilité des sels alcalins des monoesters de divers polyacides organiques consulter:

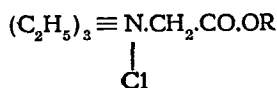
R. Schönheimer et F. Breusch, Z. physiol. Ch. 211, 19 (1932);

P. H. Page et H. Rudy, Bioch. Z. 220, 304 (1936).

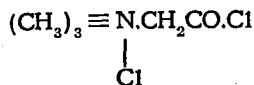
*Küssner et Kreitmair*<sup>3)</sup> obtiennent des esters hétéropolaires, en faisant réagir les alcools avec un chlorure d'acide chloré (comme le chlorure de chloroacétyle) et en traitant les esters ainsi obtenus par une amine (par exemple la diéthylamine). Beaucoup de chlorhydrates de ces esters aminés (comme les esters diéthylaminoacétiques) sont solubles dans l'eau.

*Girard*<sup>4)</sup> a fait breveter une méthode analogue pour l'extraction des alcools des mélanges neutres. Il transforme les alcools en chloroacétates, condense ces esters avec la triéthylamine et sépare les esters bétainiques, solubles dans l'eau, de la fraction qui n'a pas réagi.

*Plattner et Geiger*<sup>5)</sup> ont préparé plusieurs esters selon les méthodes de *Küssner et Kreitmair*<sup>3)</sup> et de *Girard*<sup>4)</sup>. Ils ont observé que, au moins dans la série des stérines, beaucoup de chlorhydrates des esters diéthylaminoacétiques sont très peu solubles dans l'eau. D'autre part la préparation, selon la technique de *Girard*, des esters bétainiques du type



pour laquelle il est à prévoir une grande solubilité dans l'eau, donne de mauvais résultats, les esters ainsi obtenus n'étant pas assez purs. Ils ont alors utilisé le chlorhydrate de bétaine. Son action directe sur les alcools n'ayant aucun intérêt pratique, il a fallu essayer d'utiliser un dérivé plus actif, comme le chlorure d'acide du chlorhydrate de bétaine, soit le dichlorure de bétainyle:



---

<sup>3)</sup> Merck's Jahresber. 53, 45 (1940); C. 1940, II, 766.

<sup>4)</sup> G. Sandulescu et A. Girard, br. f. 845046; C. 1940, I, 1391; br. suisse 218071; br. holl. 53405; C. 1943, I, 2220.

<sup>5)</sup> Pl. A. Plattner et M. Geiger, Helv. 28, 1362 (1945).

Ce réactif peut être utilisé soit pour préparer des esters à partir des alcools, soit des alcoylamides, à partir des amines.

La préparation du dichlorure de bêtaïnyle est décrite dans la bibliographie: *Linch* <sup>6)</sup> fait réagir le chlorure de thionyle sur le chlorhydrate de bêtaïne. Cette réaction a été utilisée sans succès, en 1941, par *Plattner* et *Geiger*, qui ont alors recouru à l'action du pentachlorure de phosphore sur le chlorhydrate de bêtaïne, utilisant le chlorure d'acétyle comme solvant (méthode rappelant celle de *E. Fischer* <sup>7)</sup> pour la synthèse des polypeptides). Comme le chlorure d'acétyle est un solvant très faible tant pour le chlorhydrate de bêtaïne que pour le dichlorure de bêtaïnyle, la marche de la réaction, quoique satisfaisante, ne pouvait pas être contrôlée. Beaucoup plus avantageux est, selon *Plattner* et *Geiger*, l'emploi de l'oxychlorure de phosphore comme solvant, qui dissout très facilement, à chaud, le dichlorure de bêtaïnyle (plus de 30 g/ 100 cm<sup>3</sup> à 80-90°) et très difficilement le chlorhydrate de bêtaïne. On peut donc contrôler la fin de la réaction, pratiquement, par la dissolution complète du chlorhydrate de bêtaïne.

Le dichlorure de bêtaïnyle est insoluble dans le chloroforme, l'acétone, l'éther et la benzine. Il réagit fortement avec l'eau, les alcools et les amines primaires et secondaires, avec formation respective de chlorhydrate de bêtaïne, d'esters et d'alcoylamides bêtaïniques.

Le réactif ne doit pas contenir de pentachlorure de phosphore. Il est donc intéressant d'en connaître la pureté, qu'on détermine comme suit:

On titre l'acidité totale à la phénolphtaléine = p % (en ions Cl<sup>-</sup>).

On titre le chlore, avec une solution nitrique de nitrate mer-

---

<sup>6)</sup> A. L. *Linch*, E. I. Du Pont de Nemours & C.<sup>o</sup>, br. amér. 2359803 (Oct. 1944).

<sup>7)</sup> E. *Fischer*, B. 38, 615, 2916 (1905); 39, 544 (1906).

C. *Mannich* et R. *Kuphal*, B. 45, 314 (1912).

H. *Biltz* et H. *Paetzold*, B. 55, 1072 (1922).

curique =  $p'$  %. Le chlore provenant du pentachlorure de phosphore sera

$$p_1 = 5/2 (p - p') \%$$

Les pourcentages de chlorhydrate de bêtaïne ( $x$ ), dichlorure de bêtaïnyle ( $y$ ) et pentachlorure de phosphore ( $z$ ) seront donc:

$$\begin{aligned} x + y + z &= 100 \\ z &= p_1 \text{ PCl}_5/5\text{Cl} \\ 23,13 x + 41,28 y &= 100 (p' - p_1) \\ x &= 2,84 p_1 - 5,51 p' + 227,44 \\ y &= -4,014 p_1 + 5,51 p' - 127,44 \\ z &= 1,174 p_1 \end{aligned}$$

L'oxychlorure de phosphore peut être facilement éliminé du réactif, par évaporation sous pression réduite.

Dans les recherches suivantes <sup>8)</sup> nous avons employé le dichlorure de bêtaïnyle préparé selon la méthode, déjà décrite, de *Plattner* et *Geiger* <sup>5)</sup>. Selon ces auteurs, nous adoptons la nomenclature suivante pour les dérivés bêtaïniques:

Bêtaïnyle = Triméthyl — [carbométhyl] — ammonium  $(\text{CH}_3)_3 \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} +$

Dichlorure de bêtaïnyle = Chlorure de triméthyl — [carbochlor-méthyl] — ammonium.

Chlorhydrate de bêtaïne = Chlorure de triméthyl — [carboxy-méthyl] — ammonium.

Ester méthylique bêtaïnique = Chlorure de triméthyl — [carbométhoxy-méthyl] — ammonium.

Hydrazide bêtaïnique (Réactif T de *Girard*) = Chlorure de triméthyl — [carbohydrazino-méthyl] — ammonium.

Méthylamide bêtaïnique = Chlorure de triméthyl — [carbométhylamino-méthyl] — ammonium.

## Préparation des esters bêtaïniques<sup>9)</sup>

Nous désirions connaître les conditions nécessaires pour obtenir une estérification quantitative des alcools. A cet effet, nous avons

<sup>8)</sup> Commencées en collaboration avec M. le Dr. *M. Geiger*.

<sup>9)</sup> Cfr. *Pl. A. Plattner* et *M. Geiger*, *Helv.* 28, 1362 (1945); *M. Geiger*, Diss. ETH, Zürich, 1945.

fait des essais avec plusieurs alcools primaires, secondaires et tertiaires, utilisant comme solvant le chloroforme sec.

Après ébullition dans le chloroforme pendant une à deux heures et purification, on obtient les rendements suivants en esters: 90 à 97 % avec des alcools primaires supérieurs de la série paraffinique (stéarylique, cétylique, tétradécylique et dodécylique) et 76 % avec l'alcool benzylique; avec l'alcool amylique tertiaire le rendement est tombé à moins de 50 %.

Le recours à la pyridine ou à la diméthylaniline pour fixer l'acide chlorhydrique libéré, a permis d'obtenir avec des alcools tertiaires (alcool amylique tertiaire, cédro), par agitation à froid, un rendement se rapprochant de 100 %. On élimine la base tertiaire par alcalinisation avec un bicarbonate alcalin et extraction de la base par l'éther.

Dans toutes ces opérations il faut soigneusement éliminer l'eau par distillation d'un peu de chloroforme. L'ester ainsi obtenu est impur, rougeâtre dans le cas de la pyridine, bleuâtre dans celui de la diméthylaniline. On élimine les impuretés colorées en préparant les sels doubles des esters avec le chlorure mercurique, ou bien simplement en lavant avec un peu d'acétate d'éthyle ou d'acétone.

Si l'on purifie préalablement la diméthylaniline, qui dans les premiers essais avait été simplement distillée et contenait un peu de monométhylaniline, les dérivés bétaïniques ne contiennent plus d'impuretés bleues<sup>10)</sup>. On purifie la diméthylaniline par addition d'un peu de dichlorure de bétaïne et distillation sous pression réduite. Toutes les impuretés susceptibles de réagir avec le dichlorure de bétaïne sont alors retenues.

Le géranol, le linalol et le tocophérol ont été estérifiés dans

---

<sup>10)</sup> Afin d'extraire la monométhylaniline de la diméthylaniline distillée, on fait réagir celle-ci avec le dichlorure de bétaïne. Après purification et hydrolyse de l'amide bétaïnique obtenue, on isole la monométhylaniline (environ 1 % par rapport à la diméthylaniline), qu'on caractérise par son p-nitro-benzoate. P. f. 106°. Ce composé n'est pas décrit dans la bibliographie. Nous l'avons aussi obtenu à partir de la monométhylaniline pure par action du chlorure de p-nitro-benzoyle. P. f. 106°. Par mélange des deux substances on n'a pas obtenu de dépression du point de fusion.

une forte proportion (respectivement 92, 60-80 et 89 %), mais n'ont pas donné de dérivés cristallins. Dans le cas du tocophérol et plus encore dans celui du linalol, le danger d'hydrolyse de l'ester est très grand. Pour le linalol il ne nous a pas été possible d'isoler l'ester bêtaïnique. Toutefois, même pour cet alcool tertiaire, l'extraction devient possible par la méthode qui sera étudiée dans ce travail.

La préparation de l'ester bêtaïnique de la lactoflavine n'a pas réussi. Ce tétrol a un caractère inorganique accentué, car il est insoluble dans les solvants organiques et très soluble dans l'eau (P. f. 293°).

## Préparation des alcoylamides bêtaïniques à partir d'alcools aliphatiques supérieurs

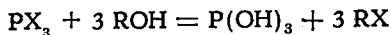
### A — Préparation des bromures d'alcoyle par action du tribromure de phosphore sur les alcools aliphatiques supérieurs

*Fridau*<sup>11)</sup>, pour préparer le bromure de cétyle, conseillait de faire réagir le brome et le phosphore sur l'alcool cétylique en chauffant à 100°. La purification du bromure de cétyle était difficile, car, pendant la réaction, il y avait libération d'acide bromhydrique et formation d'esters bromophosphoreux. Par addition d'eau il se formait alors une masse pâteuse<sup>12)</sup>.

---

<sup>11)</sup> *F. Fridau*, Beiträge zur Kenntniss der Cetylreihe, A. 83, 15 (1852).

<sup>12)</sup> *J. W. Walker et F. M. Johnson*, Soc. 87, 1592 (1905). Les auteurs ont étudié l'action des halogénures phosphoreux  $PX_3$  sur les alcools ROH et ont déterminé les quantités d'halogénure d'alcoyle produites pour différentes proportions de réactif<sup>13)</sup>. L'équation



ne représente pas exactement cette réaction<sup>14)</sup>. L'halogénure de phosphore agit sur l'alcool de deux façons: a) Chaque atome d'halogène est remplacé par un

---

<sup>13)</sup> *Walker et Johnson* montrent que, par action des halogénures phosphoreux sur les alcools méthylique, éthylique et propylique, on obtient un rendement minimum pour les chlorures d'alcoyle et maximum pour les iodures d'alcoyle.

<sup>14)</sup> *A. Wurtz*, A. 58, 72 (1846).

*H. Schiff*, A. 103, 164, (1857).

*N. Menshutkin*, A. 139, 343 (1866).

*Schlubach* et *Goes*<sup>15)</sup> ont trouvé préférable de dissoudre l'alcool cétylique dans le chloroforme et d'ajouter peu à peu un grand excès de pentabromure de phosphore (cinq fois la quantité théorique) en chauffant vers la fin pendant quelque temps au bain-marie. Le mélange de la réaction est versé sur l'eau froide et on extrait le bromure par l'éther avec un rendement de 64 %.

*Reynolds* et *Adkins*<sup>16)</sup> ont fait réagir plusieurs alcools liquides (isobutylique, butylique secondaire, butylique tertiaire, isoamylique, heptylique et octylique secondaire) avec le tribromure de phosphore, avec un rendement en bromure d'alcoyle de 80-85 %.

*Slotta* et *Jacobi*<sup>17)</sup> ont préparé le bromure de cétyle en faisant réagir l'alcool cétylique avec le pentabromure de phosphore, avec un rendement de 85 %.

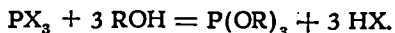
Pour la préparation des bromures de cétyle et de tétradécyle nous avons utilisé la méthode de *Slotta* et *Jacobi*. Nous avons purifié les bromures d'alcoyle par distillation en présence d'acide orthoborique, qui retient l'alcool qui n'a pas réagi. Le rendement obtenu a été de 81-88 %. L'application de la méthode de *Schlubach* et *Goes* à l'alcool tétradécylique nous a donné un rendement en bromure de 49 % seulement<sup>18)</sup>.

## B — Préparation des alcoylphtalimides à partir des bromures d'alcoyle

En appliquant la méthode de *Gabriel*<sup>19)</sup> pour préparer la cétylphtalimide (préparation d'amines primaires à partir de dérivés

---

hydroxyle, avec formation d'acide phosphoreux et d'halogénure d'alcoyle;  
b) Chaque atome d'halogène est remplacé par un alcoyle avec formation d'un ester phosphoreux et d'un acide halogénhydrique:



<sup>15)</sup> *H. H. Schlubach* et *E. C. Goes*, B. 55, 2900 (1922).

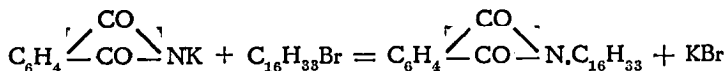
<sup>16)</sup> *R. B. Reynolds* et *H. Adkins*, Am. Soc. 51, 280 (1929).

<sup>17)</sup> *K. H. Slotta* et *K. R. Jacobi*, J. pr. [2] 120, 280 (1929).

<sup>18)</sup> *Slotta* et *Jacobi* (op. cit.) ont obtenu 85 % de rendement. *Schlubach* et *Goes* (loc. cit.) ont obtenu 64 %.

<sup>19)</sup> *S. Gabriel*, B. 20, 2224 (1887).

halogénés, en passant par les alcoylphtalimides) nous avons fait réagir la phtalimide de potassium avec le bromure de cétyle:



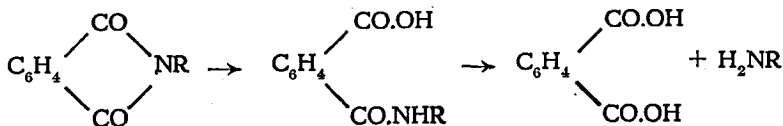
Le rendement de cette réaction est presque quantitatif.

De la même façon nous avons préparé la tétradécylphtalimide et la dodécylphtalimide <sup>20)</sup>.

### C — Préparation des alcoylamines primaires par saponification des alcoylphtalimides respectives

La saponification des alcoylphtalimides en acide orthophtalique et amines primaires peut s'effectuer par différentes méthodes:

a) Chauffage en milieu alcalin <sup>21)</sup>; b) Chauffage successivement en milieu alcalin et en milieu chlorhydrique <sup>22)</sup>; c) Chauffage en milieu acide <sup>23)</sup>.



Pour préparer la benzylamine, *Gabriel* <sup>23)</sup> a chauffé la benzylphtalimide dans l'acide chlorhydrique fumant pendant deux heures. *Posner* <sup>22)</sup> a préparé la styrylamine en faisant réagir une solution d'hydroxyde de potassium à 10 % à chaud sur la styrylphtalimide, et en séparant, par addition d'acide chlorhydrique, l'acide styrylphtalimidique insoluble. Celui-ci est chauffé ensuite, pendant plusieurs heures, avec un grand excès d'acide chlorhydrique: 40 %

<sup>20)</sup> La dodécylphtalimide a été préparée en collaboration avec *M. Jeanrichard*.

<sup>21)</sup> *N. Putochin*, B. 59, 627 (1926).

<sup>22)</sup> *Th. Posner*, B. 26, 1856 (1893).

<sup>23)</sup> *S. Gabriel*, B. 20, 2227 (1887).



environ se retransforme en styrylphtalimide et 60 % seulement se saponifie en acide orthophtalique et styrylamine.

Pour éviter un tel inconvénient nous avons choisi la saponification en milieu alcalin. C'est ainsi que *Putochin*<sup>21</sup>) a préparé l'éthylènediamine.

La mise au point de la saponification des alcoylphtalimides a exigé plusieurs essais. Ainsi en faisant réagir un grand excès de solution d'hydroxyde de potassium à 40 % pendant deux heures à 90°, nous n'avons obtenu qu'un rendement de 15 % en amine encore impure. En chauffant pendant quatre heures à 90° et en faisant bouillir pendant quatre heures de plus, toujours dans l'hydroxyde de potassium à 40 %, nous n'avons pas obtenu un rendement plus grand: l'amine avait été entraînée par la vapeur d'eau et s'était déposée en partie sur le réfrigérant. Nous avons alors décidé de saponifier dans une solution concentrée d'hydroxyde de potassium en entraînant en même temps l'amine formée par la vapeur d'eau surchauffée à 220-230°, l'entraînement à la vapeur d'eau à 100° étant trop lent avec les amines aliphatiques supérieures qui nous intéressaient. Le rendement de l'opération est d'environ 70 %. Les amines ainsi obtenues sont presque pures, et on les rectifie sous pression réduite.

#### D — Préparation des alcoylamides bétaïniques supérieures à partir des amines respectives

Nous avons fait réagir le dichlorure de bétaïne sur les amines aliphatiques supérieures en solution chloroformique et en présence de diméthylaniline pour fixer l'acide chlorhydrique libéré. Le dichlorure de bétaïne, insoluble, se dissolvait au fur et à mesure que l'alcoylamide bétaïnique se formait.

La stéarylamine est la première substance que nous avons employée. Après la préparation de l'amide et l'élimination du chloroforme, nous avons neutralisé le résidu avec une solution concentrée de bicarbonate de potassium. Ayant fait une pâte avec du sulfate de sodium anhydre, nous avons extrait ensuite à l'éther la diméthylaniline et l'amine qui n'avait pas réagi. Finalement nous avons extrait l'amide avec du chloroforme. L'amide isolée est purifiée par forma-

tion de son sel double mercurique, cristallisation et décomposition par l'acide sulfhydrique. Le rendement est d'environ 70-88 %. Comme les amides bétaïniques sont très hygroscopiques, nous avons préparé leurs picrates.

Nous avons préparé par cette méthode, outre la stéarylamide bétaïnique, la cétylamide, la tétradécylamide et la dodécylamide bétaïniques.

### **Extraction des alcools solubles dans l'éther par le dichlorure de bétaïnyle**

Nous avons effectué quelques essais préliminaires afin de vérifier les rendements obtenus. Ainsi nous avons extrait l'alcool benzylique, préalablement dissous dans le xylène et dans le cumène et le cholestérol préalablement dissous dans le cumène et dans l'huile d'olive. Les rendements obtenus ont été très élevés. Les produits obtenus possèdent l'insolubilité attendue dans l'éther et les autres solvants organiques.

L'action dissolvante de l'eau sur les dérivés bétaïniques dépend probablement de leur grandeur moléculaire. Avec les alcools et les amines de petite masse moléculaire on arrive à obtenir des esters et des amides bétaïniques très hydrosolubles (esters méthylique, éthylique, benzylique, esters du menthol, du cédrool, etc.). Avec les substances acylables à poids moléculaire plus élevé on s'est trouvé fréquemment en face de masses colloïdales très stables (esters dodécylique, tétradécylique, cétylique, stéarylique, etc.).

Si les substances acylables sont solubles dans l'éther, le changement de solubilité dans ce solvant, provoqué par l'action du dichlorure de bétaïnyle et le rendement élevé de cette réaction permettent une extraction, quantitative autant que possible, de ces substances, à partir d'extraits naturels complexes.

*Girard* (voir page 10) a utilisé la préparation des esters bétaïniques pour l'extraction des alcools. Il récupérait ces alcools par saponification des esters bétaïniques et extraction par l'éther.

Dans nos essais nous avons fait réagir les extraits éthers neutres avec le dichlorure de bêtaïne dans le chloroforme absolu, en présence d'une base tertiaire (pyridine ou diméthylaniline) pour fixer l'acide chlorhydrique libéré. La réaction s'effectue à froid, en agitant pendant plusieurs heures. Après élimination du chloroforme sous pression réduite, on extrait à l'éther la partie qui n'a pas réagi avec le dichlorure de bêtaïne, et on procède, avec la partie insoluble dans l'éther, à la récupération des alcools, par saponification fractionnée. Par saponification avec un bicarbonate alcalin on obtient la base tertiaire et les phénols. Aussi l'ester linalylique s'est montré très sensible à la saponification et le linalol est régénéré dans cette première fraction.

En saponifiant avec un carbonate alcalin on obtient les alcools primaires et secondaires. Les esters d'alcools tertiaires sont saponifiés très lentement par les carbonates alcalins, mais on les saponifie très rapidement avec une solution d'hydroxyde de sodium.

Si le mélange en étude contient une partie facilement volatile, (température d'ébullition inférieure à 150°), il faut la séparer avant tout. Cette partie facilement volatile traitée par le dichlorure de bêtaïne exige après saponification des esters, des soins spéciaux dans l'élimination de l'éther employé dans l'extraction des alcools régénérés. Pour éviter les pertes, on fractionne l'extrait étheré des alcools régénérés, en utilisant une spirale refroidie à la neige carbonique, et on refractionne la partie ainsi liquéfiée. Même pour les alcools distillant entre 150° et 200° on aura encore des pertes, qui seront réduites par l'utilisation d'une colonne de distillation fractionnée.

Pour s'orienter sur la quantité de dichlorure de bêtaïne à employer on détermine l'hydrogène actif dans le produit initial. On peut utiliser la méthode de *Zerewitinoff-Tschugaeff*<sup>24</sup>), ou bien, plus simplement, on effectue la réaction du dichlorure de bêtaïne sur 1 g de produit initial seulement, avec un excès de réactif. On calcule la quantité de dichlorure de bêtaïne qui a réagi, et en

---

<sup>24</sup>) Z. anal. Ch. 24, 177 (1908); ibid. 48, 59 (1909).

divisant par 172 (poids moléculaire du réactif) on a la quantité probable d'hydrogène hydroxylique par gramme. Cet essai est seulement valable si la réaction est pratiquement quantitative sans recours à une base tertiaire, s'il n'y a pas d'autres fonctions acylables et si le dichlorure de bêtaïne n'est pas soluble dans le mélange obtenu après la réaction.

Pour chaque centigramme d'hydrogène hydroxylique il faut employer environ 2,5 g de dichlorure de bêtaïne, environ 2,5 cm<sup>3</sup> de diméthylaniline et 15 cm<sup>3</sup> de chloroforme absolu. Le chloroforme peut être remplacé par un autre solvant inerte (volatil et soluble dans l'éther) de l'ester bêtaïnique.

La méthode peut être employée pour l'extraction des alcools libres et des alcools estérifiés. Dans ce dernier cas il faut préalablement décomposer les esters, par saponification ou par alcoololyse (ébullition prolongée dans le méthanol absolu avec 1 % d'acide chlorhydrique). Après la libération des alcools il faut agiter avec de l'eau et de l'éther. Dans l'éther restent ainsi les alcools solubles, les esters méthyliques obtenus pendant l'alcoololyse et une partie inerte. Ce traitement permet d'éliminer les alcools insolubles dans l'éther, qui ne seraient pas extraits après le traitement avec le dichlorure de bêtaïne et dépenseraient ainsi inutilement du réactif.

Par cette méthode nous avons isolé les alcools solubles dans l'éther, contenus dans des extraits végétaux et animaux: nous avons ainsi traité la «Fraction Elémol» d'une essence d'élémi de *Schimmel & C.*, de Miltitz, l'huile de foie de morue, un extrait de testicules de porc et un extrait de rate de porc.

Dans ce dernier cas nous avons essayé d'isoler, à l'aide du réactif T de *Girard*<sup>25</sup>), les hormones sexuelles. Au lieu d'obtenir le réactif T selon la technique de *Girard*, nous avons fait réagir le chlorhydrate de bêtaïne avec l'alcool absolu, obtenant ainsi l'ester éthylique bêtaïnique. L'ester bêtaïnique a réagi ensuite avec l'hydrate d'hydrazine avec un rendement d'environ 90 %. Le meilleur rendement en ester éthylique bêtaïnique est obtenu en chauffant, dans un extracteur de *Soxhlet*, le chlorhydrate de bêtaïne avec 25

---

<sup>25</sup>) Cfr. *Helv.* 19, 1095 (1936).

fois la quantité théorique d'alcool absolu à 4 % d'acide chlorhydrique et du sulfate de sodium anhydre. Après 48 heures d'ébullition nous avons obtenu un rendement de 50 %.

Pour extraire les alcools obtenus après la saponification des esters bétainiques, nous avons toujours utilisé des appareils de *Kutscher-Steudel*, ce qui nous a permis d'obtenir de bons résultats même dans les cas d'une faible concentration d'alcools (par exemple dans des solutions à 0,2 % de cholestérol dans le cumène ou dans l'huile d'olive neutre) <sup>26)</sup>.

### Saponification fractionnée des esters bétainiques

En collaboration avec *M. Geiger* <sup>9)</sup>, nous avons essayé l'action de solutions de bicarbonate de potassium, de carbonate de sodium et d'hydroxyde de sodium sur plusieurs esters bétainiques, pour avoir une idée de la vitesse de saponification des esters des phénols et des alcools primaires, secondaires et tertiaires (Voir tableau I). Notre but était de connaître les conditions pratiques pour extraire et séparer en même temps ces différents alcools par saponification fractionnée des esters bétainiques.

*M. Geiger* avait déjà vérifié que le bicarbonate de potassium saponifie rapidement l'ester du phénol ordinaire (environ 95 % au bout d'une heure), mais que son action sur les esters des alcools est très lente. Nous avons remarqué que l'ester bétainique du linalol fait

---

<sup>26)</sup> L'extraction d'une substance avec l'appareil de *Kutscher-Steudel* doit s'effectuer au moins pendant le temps:

$$t = 2,3 n(x + 1) \theta$$

$x$  = relation entre les solubilités dans le liquide initial et dans le liquide d'extraction.

$\theta$  = temps nécessaire pour faire passer, à travers le solvant initial, un volume égal de solvant d'extraction.

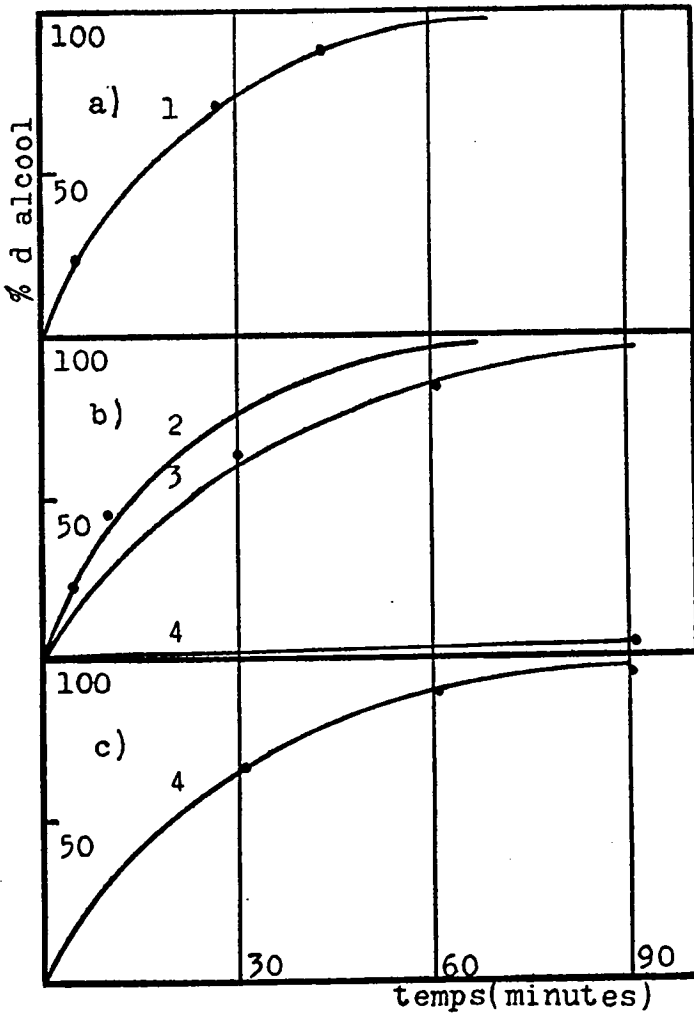
$n = \log_{10}(q_0/q)$ ; ( $q_0$  et  $q$  = quantité initiale de substance à extraire et quantité à extraire après le temps  $t$ ).

exception: en effet l'action hydrolysante du bicarbonate de potassium est dans ce cas rapide et intégrale.

*M. Geiger* avait aussi vérifié que les esters des alcools primaires et secondaires se saponifiaient rapidement avec des solutions de carbonate de sodium et d'hydroxyde de sodium. Pour les esters d'alcools tertiaires il est nécessaire de recourir à l'hydroxyde de sodium.

TABLEAU I

Vitesse de saponification des esters bétalniques



- a) Saponification avec une solution de  $\text{KHCO}_3$  à 10 %  
 b) Saponification avec une solution de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  à 10 %  
 c) Saponification avec une solution de  $\text{NaOH}$  à 10 %

- 1 — Phénol ordinaire  
 2 — Alcool primaire (Phénylpropanol)  
 3 — Alcool secondaire (Menthol)  
 4 — Alcool tertiaire (Cédrol)

Leer - Vide - Empty



## Partie expérimentale.<sup>27)</sup>

### A. Préparation du dichlorure de bétainyle.<sup>2)</sup>

18,0 g de chlorhydrate de bétaine, 30 g de pentachlorure de phosphore (20 % d'excès) et 40 cm<sup>3</sup> d'oxychlorure de phosphore ont été chauffés pendant plus d'une heure à 90° dans un ballon de 200 cm<sup>3</sup> (fig. 1, B) à reflux muni d'un tube à chlorure de calcium. Après refroidissement on a obtenu une masse cristalline abondante.

Le ballon a été ensuite mis en communication avec un deuxième ballon (fig. 1, B<sub>1</sub>) à l'aide d'un tube courbé ayant un filtre en verre à l'extrémité immergée dans le ballon B. On a chassé par compression le liquide de B en B<sub>1</sub>. Les cristaux ont été lavés deux fois avec 50 cm<sup>3</sup> d'oxychlorure de phosphore et deux fois avec 40 cm<sup>3</sup> de chloroforme absolu, toujours en chassant les liquides de B en B<sub>1</sub>. Les cristaux ont été ensuite séchés sous pression réduite et à l'abri de l'humidité. Rendement 13,0 g (théoriquement 20,0 g).

*Dosage du chlore et du phosphore:* (v. page 11).

1) 64,6 mg de cristaux, dissous dans l'eau, ont employé 2,82 cm<sup>3</sup> d'une solution nitrique de nitrate mercurique (1 cm<sup>3</sup> de cette solution correspond à 9,717 mg d'ions Cl<sup>-</sup>). Réactif indicateur: solution alcoolique à 1 % de diphénylcarbazine; avec un très petit excès de solution nitromercurique, couleur violacée. Pourcentage de chlore  $p' = 42,31$ .

2)  $m = 17,0$  mg de cristaux ont été dissous dans l'eau jusqu'à volume  $v = 20,0$  cm<sup>3</sup>: solution B. Comme solution étalon A on a utilisé une solution de phosphate disodique à 1/100.000 de phosphore. Dans le dosage colorimétrique des ions phosphoriques (avec

---

<sup>27)</sup> Les points de fusion ont été tous corrigés. Les pressions sont toujours considérées en millimètres de mercure.

une solution nitrique de molybdate d'ammonium à 10 %) nous avons obtenu la même intensité de couleur avec:

1 cm<sup>3</sup> de sol.B + 1 cm<sup>3</sup> de sol. nitromolybdique + n = 0 cm<sup>3</sup> d'eau

1 cm<sup>3</sup> de sol.A + 1 cm<sup>3</sup> de sol. nitromolybdique + n' = 2 cm<sup>3</sup> d'eau

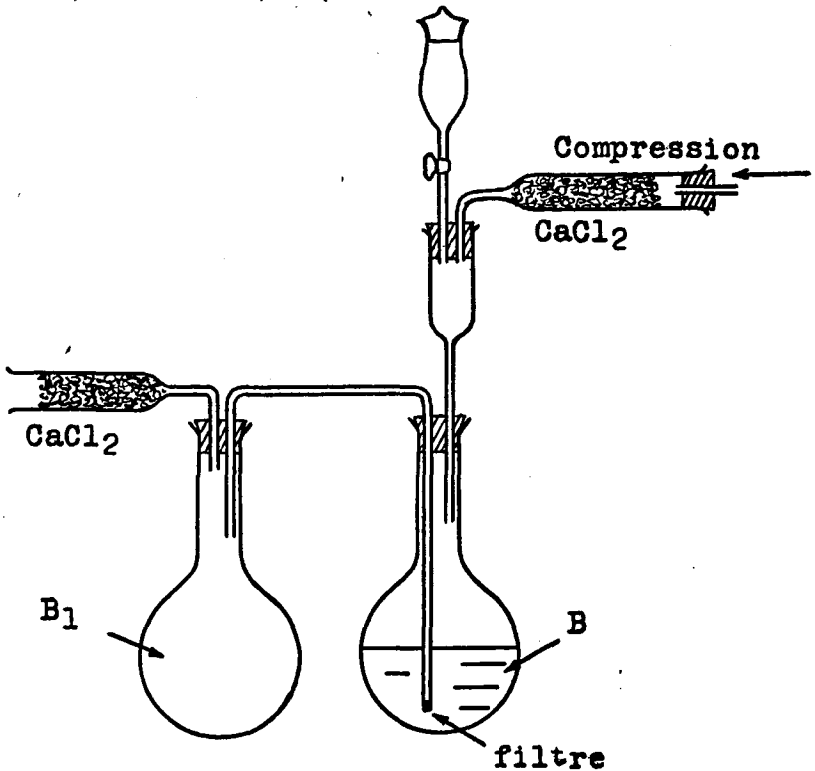


Fig. 1

Pourcentage de phosphore dans les cristaux:

$$q = (v/m) (2 + n)/(2 + n') = 0,59$$

### Purification du dichlorure de bétainyle.

Les cristaux ont été purifiés par dissolution dans 40 cm<sup>3</sup> d'oxychlorure de phosphore à chaud, refroidissement à 0°, filtration et séchage à 50-60° sous pression réduite. Le dosage des ions Cl<sup>-</sup> de l'acidité totale a donné les résultats suivants:

1) 37,2 mg de cristaux dissous dans l'eau ont exigé 1,57 cm<sup>3</sup> de solution nitromercurique. Pourcentage de chlore p' = 41,01.

2) 28,4 mg de cristaux dissous dans l'eau ont exigé 3,30 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,1 n de NaOH (indicateur: phénolphtaléine). Acidité totale exprimée en ions Cl<sup>-</sup> et en pourcentage p = 41,25.

Pourcentage de phosphore dans les cristaux:

$$q = (41,25 - 41,01) P/2Cl = 0,10$$

Composition centésimale des produits obtenus avant (I) et après (II) purification:

	I	II
Dichlorure de bétainyle .....	92,1	96,1
Chlorhydrate de bétaine .....	3,9	3,2
Pentachlorure de phosphore .....	4,0	0,7
	<hr/> 100,0	<hr/> 100,0

### B. Préparation des esters bétainiques <sup>28)</sup>

1) *Ester benzylique bétainique (Chlorure de triméthyl-[carbonyloxy-méthyl]-ammonium) <sup>28)</sup>.*

a) Préparation de l'ester bétainique avec alcool benzylique en excès:

Dans un ballon rodé de 20 cm<sup>3</sup> nous avons introduit 2,0 g d'alcool benzylique et 10 cm<sup>3</sup> de chloroforme absolu. L'humidité a été éliminée par distillation d'un peu de chloroforme. Nous avons

---

<sup>28)</sup> Cfr. R. Hunt et R. R. Renshaw, J. Pharmacol. Exp. Therap. 29, 19 (1926).

ajouté ensuite 2,1 g de dichlorure de bêtaïnyle, ayant ainsi un excès d'alcool d'environ 50 %. Nous avons chauffé ensuite le mélange pendant deux heures à 70-80°, ayant auparavant muni le ballon d'un réfrigérant à reflux avec un tube à chlorure de calcium. Après refroidissement, le chlorhydrate de bêtaïne du réactif a été retenu par filtration du chloroforme (0,20 g de chlorhydrate de bêtaïne).

Après évaporation du chloroforme, le résidu a été lavé avec de l'éther, pour dissoudre l'excès d'alcool. L'ester bêtaïnique est le résidu final: il présente une apparence résineuse, et se liquéfie à l'air très rapidement; il se solidifie, en séchant en présence d'anhydride phosphorique.

b) Préparation de l'ester bêtaïnique avec le dichlorure de bêtaïnyle en excès:

1,0 g d'alcool benzylique ont été dissous dans 5 cm<sup>3</sup> de chloroforme absolu et on a additionné 2,4 g de dichlorure de bêtaïnyle (50 % d'excès), ce qui a provoqué un fort dégagement de chaleur. Le mélange a été chauffé pendant deux heures à 80°. Pour détruire l'excès de dichlorure de bêtaïnyle on a ajouté quelques gouttes d'eau, et on a filtré. Le chloroforme filtré a été évaporé et le résidu a été agité dans l'eau et l'éther. Dans la couche aqueuse on a obtenu ainsi l'ester bêtaïnique. Après évaporation de l'eau on a repris le résidu deux fois dans le chloroforme et on a évaporé le solvant dans le vide, en présence d'anhydride phosphorique. Le résidu solide pesait 1,7 g. Rendement 76 %.

Pour caractériser l'ester bêtaïnique il a fallu préparer son *picrate*, en faisant réagir l'acide picrique et l'ester dans l'ester acétique. Après cristallisation dans le méthanol, les cristaux fondaient à 163,5-164°.

Analyse: Séché pendant 24 heures à 50° sous 0,002 mm Hg de pression en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. 3,798 mg de substance ont donné 6,887 mg de CO<sub>2</sub> et 1,583 mg de H<sub>2</sub>O.

$C_{18}H_{20}O_9N_4$	calc.	C	49.54	H	4.62 %
	trouv.	C	49.48	H	4.66 %

2) *Ester stéarylique bétainique (Chlorure de triméthyl-[carbooctadécoxy-méthyl]-ammonium).*

Par le même procédé, on a obtenu à partir de 1,00 g d'alcool stéarylique 1,46 g d'ester. Rendement 97 % avec un excès de 50 % de dichlorure de bétainyle. Après cristallisation dans l'acétone, point de fusion et décomposition 159,5°.

Analyse: Séché pendant 72 heures en présence de  $P_2O_5$  sous 0,002 mm Hg de pression. 3,498 mg de substance ont donné 8,732 mg de  $CO_2$  et 3,744 mg de  $H_2O$ .

$C_{23}H_{48}O_2NCl$	calc.	C	68,02	H	11,91 %
	trouv.	C	68,12	H	11,98 %

*Picrate:* Obtenu par addition d'une solution méthanolique concentrée d'acide picrique à une solution méthanolique de l'ester: formation rapide de cristaux de picrate. Les cristaux ont été lavés à l'eau chaude et recristallisés dans le méthanol. Ils sont solubles dans le chloroforme à froid, peu solubles dans le méthanol et dans l'alcool à chaud et insolubles dans l'éther et dans l'eau chaude ou froide.

Pour l'analyse on a séché pendant 24 heures à 80° en présence de  $P_2O_5$  et sous 0,02 mm Hg de pression.

Point de fusion 85°.

Analyse: 3,842 mg de substance ont donné 8,175 mg de  $CO_2$  et 2,880 mg de  $H_2O$ . 3,055 mg de substance ont donné 0,260 cm<sup>3</sup> de  $N_2$  (21° et 726 mm).

$C_{29}H_{50}O_9N_4$	calc.	C	58,17	H	8,42	N	9,36 %
	trouv.	C	58,07	H	8,39	N	9,44 %

3) *Ester cétyle bétainique (Chlorure de triméthyl-[carbohétéadécoxy-méthyl]-ammonium).*

A partir de 2,0 g d'alcool cétyle et avec 43 % d'excès de réactif on a obtenu 3,0 g d'ester bétainique. Rendement 96 %. L'ester est très soluble à froid dans le chloroforme et dans l'alcool, très soluble à chaud et peu à froid dans l'acétone, le benzène et l'es-

ter acétique. Dans l'eau il forme une solution colloïdale. Il est insoluble dans l'éther et la benzine.

Dans l'acétone l'ester bêtaïnique cristallise en cristaux qui fondent et se décomposent à 149,5°. Pour l'analyse ils ont été séchés en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> pendant 72 heures sous 0,002 mm Hg de pression.

Analyse: 3,772 mg de substance ont donné 9,007 mg de CO<sub>2</sub> et 3,891 mg de H<sub>2</sub>O.

C <sub>21</sub> H <sub>44</sub> O <sub>2</sub> NCl + 1/2 H <sub>2</sub> O	calc.	C	65,10	H	11,72 %
	trouv.	C	65,16	H	11,54 %

*Picrate*: Préparé comme le picrate de l'ester stéarylique. Point de fusion 82°. Séché en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> pendant 24 heures à 80° et sous 0,002 mm Hg de pression.

Analyse: 3,784 mg de substance ont donné 7,872 mg de CO<sub>2</sub> et 2,776 mg de H<sub>2</sub>O. 2,597 mg de substance ont donné 0,228 cm<sup>3</sup> de N<sub>2</sub> (23° et 730 mm).

C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O <sub>9</sub> N <sub>4</sub>	calc.	C	56,82	H	8,13	N	9,82 %
	trouv.	C	56,77	H	8,21	N	9,73 %

#### 4) Ester tétradécylique bêtaïnique (Chlorure de triméthyl-[carbotétradécoxy-méthyl]-ammonium).

A partir de 2,0 d'alcool tétradécylique et avec un excès de 41 % de réactif on a obtenu 3,06 g d'ester bêtaïnique. Rendement 94 %. Recristallisé dans l'acétone, point de fusion et de décomposition: 147,5°. Pour l'analyse on a séché pendant 72 heures en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sous 0,002 mm Hg de pression.

Analyse: 3,662 mg ont donné 8,520 mg de CO<sub>2</sub> et 3,707 mg de H<sub>2</sub>O.

C <sub>19</sub> H <sub>40</sub> O <sub>2</sub> NCl + 1/2 H <sub>2</sub> O	calc.	C	63,50	H	11,51 %
	trouv.	C	63,49	H	11,33 %

*Picrate*: Point de fusion 78°. Pour l'analyse, séché en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> à 30° et sous 0,002 mm Hg de pression pendant 24 heures.



Analyse: 3,564 mg de substance ont donné 6,940 mg de  $\text{CO}_2$  et 3,073 mg de  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NCl}$	calc.	C	53,68	H	9,91 %
	trouv.	C	53,14	H	9,65 %

b) La préparation de l'ester amylique tertiaire bêtaïnique, en présence de pyridine pour fixer le  $\text{HCl}$  formé, a donné un rendement pratiquement quantitatif. La pyridine formé avec le  $\text{HCl}$  le chlorhydrate de pyridine, soluble dans le chloroforme mais insoluble dans l'éther.

1,50 g d'alcool amylique tertiaire dissous dans 10  $\text{cm}^3$  de chloroforme avec 4  $\text{cm}^3$  de pyridine, ont réagi avec 4,0 g de dichlorure de bêtaïneyle, avec fort dégagement de chaleur, qui a fait bouillir le chloroforme. Le mélange a été laissé pendant 15 heures à température ambiante et a été filtré ensuite. La solution était alors rouge. On a alcalinisé la solution par le bicarbonate de sodium et on a extrait la pyridine libérée à l'éther. La couche aqueuse a été séchée dans le vide et le résidu rougeâtre impur pesait 3,96 g (théorie 3,81 g). On a lavé avec un peu d'ester acétique et on a recristallisé dans un mélange de chloroforme et ester acétique, et ensuite dans l'acétone.

Pour l'analyse on a séché pendant 72 heures en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$  sous 0,01 mm Hg de pression.

Analyse: 4,152 mg de subst. ont donné 8,119 mg  $\text{CO}_2$  et 3,592 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NCl}$	calc.	C	53,68	H	9,91 %
	trouv.	C	53,36	H	9,68 %

### 7) Ester bêtaïnique du cédrol.

a) Le cédrol est un alcool tertiaire de formule  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$ : il fond à  $84^\circ$  et son point d'ébullition est de  $291\text{-}294^\circ$ . Il est soluble dans l'éthanol, mais très peu soluble dans l'eau.

L'ester bêtaïnique du cédrol a été préparé de la même façon que l'ester du pentanol tertiaire, avec un bon rendement. Il est très soluble dans le chloroforme, l'éthanol, le méthanol et l'eau, peu dans



l'acétone, insoluble dans le benzène, l'éther et la benzine. Après cristallisation dans l'ester acétique, il fond à 219-220°. Pour l'analyse il a été séché pendant 48 heures en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sous 0,01 mm Hg de pression.

Analyse: 3,630 mg de substance ont donné 8,754 mg de CO<sub>2</sub> et 3,180 mg de H<sub>2</sub>O.

$C_{20}H_{36}O_2NCl + 1/2 H_2O$	calc.	C	65.44	H	10.17 %
	trouv.	C	65.81	H	9.81 %

b) On a répété la préparation de l'ester bêtaïnique du cédrol en présence de diméthylaniline, pour fixer le HCl formé au cours de la réaction. 1,4 g de cédrol dissous dans 15 cm<sup>3</sup> de chloroforme avec 2,0 cm<sup>3</sup> de diméthylaniline (150 % d'excès) ont réagi avec 1,23 g de dichlorure de bêtaïne (14 % d'excès) tout en se dissolvant et en colorant la solution en vert. Après 15 heures de repos la solution était colorée en bleu. Après filtration et évaporation du chloroforme, le résidu bleu a été alcalinisé par une solution de bicarbonate de sodium et la diméthylaniline régénérée a été extraite à l'éther. La solution aqueuse a été séchée dans le vide avec précaution à cause de la formation d'écume et le résidu a été repris par le chloroforme. Après filtration et évaporation du chloroforme, le résidu bleu (1,99 g; théorie 2,25 g) a été lavé avec un peu d'acétone pour éliminer l'impureté bleue. Par recristallisation dans le chloroforme-benzine on a obtenu de beaux cristaux blancs, fondant à 219-220°. Pour l'analyse, on a séché en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> pendant 72 heures sous 0,01 mm Hg de pression.

Analyse: 3,576 mg de subst. ont donné 8,462 mg de CO<sub>2</sub> et 3,203 mg de H<sub>2</sub>O.

$C_{20}H_{36}O_2NCl + 3/4 H_2O$	calc.	C	64.64	H	10.18 %
	trouv.	C	64.58	H	10.02 %

*Picrate*: 90 mg d'ester ont donné, par la même méthode que pour le picrate de l'ester stéarylique, 140 mg de picrate (rendement 100 %). Pour l'analyse, on a séché pendant 24 heures en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sous 0,02 mm Hg de pression. Point de fusion 131°.

Analyse: 3,820 mg de substance ont donné 7,935 mg de CO<sub>2</sub> et 2,398 mg de H<sub>2</sub>O. 2,634 mg ont donné 0,246 cm<sup>3</sup> de N<sub>2</sub> (24° et 728 mm).

$C_{26}H_{38}O_9N_4$	calc.	C	56,71	H	6,96	N	10,18 %
	trouv.	C	56,68	H	7,02	N	10,28 %

8) *Ester bétainique du géraniol.*

1,55 g de géraniol dissous dans 25 cm<sup>3</sup> de chloroforme en présence de 2,5 cm<sup>3</sup> de diméthylaniline ont été mélangés avec 2,18 g de dichlorure de bétainyle (0,46 g en excès). Après 20 heures de repos à température ordinaire le mélange a été filtré. Le résidu sur le filtre pesait 0,38 g. Comme l'excès était de 0,46 g on peut dire que l'estérification a été quantitative. Après évaporation du chloroforme, le résidu a été alcalinisé par le bicarbonate de potassium, la diméthylaniline libérée a été éliminée par l'éther, la solution aqueuse évaporée à sec, le résidu repris par le chloroforme, filtré, et évaporé à sec. Ainsi on a obtenu 2,79 g d'ester impur. Après lavage à l'éther, dissolution dans le chloroforme et filtration, on a obtenu un résidu visqueux pesant 2,68 g (Rendement 92 %).

Avec l'acide picrique on n'est pas arrivé à obtenir un picrate cristallisé. En laissant le picrate visqueux sous la benzine à — 10° pendant 80 heures on a obtenu une substance solide fondant à environ 70°.

9) *Ester bétainique du linalol.*

a) 1,54 g de linalol dissous dans 15 cm<sup>3</sup> de chloroforme en présence de 2,5 cm<sup>3</sup> de diméthylaniline ont été mélangés avec 2,47 g de dichlorure de bétainyle (0,75 g d'excès). Après un repos de 16 heures à température ordinaire, on a retenu par filtration 1,43 g de dichlorure de bétainyle qui n'avait pas réagi. Par évaporation dans le vide de la solution chloroformique filtrée, on a obtenu un résidu bleu foncé pesant 5,12 g. Celui-ci a été neutralisé par une solution de bicarbonate de sodium; on a extrait ensuite la diméthylaniline et le linalol qui n'avait pas réagi. Après distillation de l'éther, le résidu (3,20 g) a été fractionné et on a pu obtenir un liquide qui

dissout l'iode en se colorant en brun foncé et avec un point d'ébullition de 194°.

Il s'agit de linalol. La partie aqueuse a été évaporée dans le vide. Le résidu (1,87 g) a été repris par le chloroforme et par filtration on a retenu 1,45 g. Repris par l'alcool éthylique et après filtration on a retenu 0,86 g de NaCl (ne se carbonise pas); dans l'alcool on a retrouvé 0,58 g de chlorhydrate de bêtaïne, caractérisé par son point de fusion 227° et par le point de fusion du mélange avec un échantillon de chlorhydrate de bêtaïne, aussi 227°. La solution chloroformique ainsi purifiée a été évaporée à sec dans le vide. Le résidu, pesant 0,44 g était visqueux et bleu. On y a retrouvé de la diméthylanilide bêtaïnique et du linalol. Il est très soluble dans l'acétone, le chloroforme, l'alcool et le méthanol. Soluble dans l'ester acétique, insoluble dans l'éther et la benzine.

En conclusion, l'estérification s'est réalisée partiellement sur environ 60 % du linalol, mais la neutralisation avec le bicarbonate de sodium a hydrolysé presque complètement l'ester du linalol.

b) Un deuxième essai a eu pour but la fixation de l'eau, ajoutée avec le bicarbonate de sodium, par le sulfate de sodium. 3,08 g de linalol ont réagi avec 2,80 g de dichlorure de bêtaïne. Après filtration et évaporation de la solution chloroformique, on a ajouté le bicarbonate de sodium et du sulfate de sodium pour fixer l'eau. La masse pâteuse a été lavée à l'éther et extraite au chloroforme. Le résidu de la solution chloroformique était résineux et n'a pas donné de cristaux. On n'a pas réussi à obtenir un picrate cristallisé.

#### 10). *Ester bêtaïnique du tocophérol.*

a) Nous avons à notre disposition de l'acétate de d,l-*a*-tocophérol, que nous avons saponifié selon la technique utilisée par *Karrer et Reutschler*<sup>29)</sup>: 1,12 g d'acétate de tocophérol ont été chauffés au bain-marie pendant une heure avec 20 cm<sup>3</sup> d'une solu-

---

<sup>29)</sup> *P. Karrer et H. Reutschler, Helv. 26, 1758 (1943).*

*V. Demole, O. Isler, B. H. Ringier, H. Salomon et P. Karrer, Helv. 22, 67 (1939); ibid. 21, 939, 1161, 1756 (1938).*

tion alcoolique de KOH à 5 %. Ensuite on a dilué avec de l'eau, extrait à l'éther et lavé la solution étherée avec l'acide chlorhydrique dilué et l'eau. On a ainsi obtenu, après évaporation de l'éther, 1,0 g de d,l- $\alpha$ -tocophérol. Pour préparer l'ester bêtaïnique, le résidu a été dissous dans 5 cm<sup>3</sup> de chloroforme en présence de 1,1 cm<sup>3</sup> de diméthylaniline. Au mélange on a ajouté 1,06 g de dichlorure de bêtaïneyle (0,66 g d'excès). Selon la méthode utilisée pour les estérifications qui précèdent, on a obtenu une solution chloroformique filtrée contenant tout le tocophérol sous forme d'ester bêtaïnique. Au résidu de l'évaporation de la solution chloroformique on a ajouté une solution de bicarbonate de potassium, qui a saponifié tout l'ester formé. En effet on a extrait la solution aqueuse par l'éther, et on y a retrouvé 2,14 g de résidu, soit le tocophérol plus la diméthylaniline.

b) Dans un deuxième essai de préparation de l'ester bêtaïnique du tocophérol on a évité l'emploi de la diméthylaniline. 0,74 g d'acétate de tocophérol ont donné par saponification 0,65 g de tocophérol, qui a été chauffé une heure avec 5 cm<sup>3</sup> de chloroforme et 1,15 g de dichlorure de bêtaïneyle et laissé ensuite 16 heures à température ambiante. Après filtration, seulement 0,92 g de réactif sont restés inaltérés, ce qui a fait prévoir un rendement d'environ 80-90 %. Après évaporation du chloroforme, le résidu a été lavé avec l'éther et séché dans le vide en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. La substance est restée visqueuse et pesait 0,75 g (Rendement d'environ 89 %). Il n'a pas été possible de cristalliser l'ester obtenu.

### C — Préparation des bromures d'alcoyle.

#### 1) Préparation du bromure de cétyle.

Dans un ballon rodé de 200 cm<sup>3</sup> muni de réfrigérant à reflux on a introduit 26 g d'alcool cétylique et 10 g de tribromure de phosphore (quantités théoriques). Le mélange a été chauffé au bain-marie pendant huit heures. Après une nouvelle addition de tribromure de phosphore (10 g) on a encore continué le chauffage pendant six heures. Après refroidissement, le mélange a été dilué avec de l'eau et extrait à l'éther. La solution étherée a été lavée avec du carbo-

nate de sodium, de l'eau, et séchée sur du sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le résidu (33,6 g) s'est solidifié lentement. Point de fusion 14-15°. Après plusieurs cristallisations dans l'alcool on a repris les cristaux dans l'éther, séché sur du sulfate de sodium et on a évaporé le solvant. Le résidu pesait alors 32,44 g (Rendement 99,2 %). Pour éliminer complètement l'alcool cétylique qui n'avait pas réagi, on a distillé en présence de 2,25 g d'acide orthoborique sous pression réduite (10 mm de Hg). 26,44 g ont distillé à 188-188,5° et le rendement a été ainsi 80,9 %.

## 2) Préparation du bromure de tétradécyle.

a) Selon la méthode de *Schlubach* et *Goes* (v. page 15): Dans un ballon avec deux cols rodés on a introduit 47,36 g d'alcool tétradécylique et 100 cm<sup>3</sup> de chloroforme absolu. Le ballon a été muni d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant à reflux et il a été refroidi à — 15°. On y a versé goutte à goutte une solution de 20 g de tribromure de phosphore dans 30 cm<sup>3</sup> de chloroforme absolu. La couche d'alcool, qui s'était séparée lors du refroidissement du ballon, s'est réduite peu à peu jusqu'à disparition complète. La solution jaunâtre et limpide après quelques heures, a été chauffée à 50° pendant quatre heures, avec dégagement de vapeurs d'acide bromhydrique. On a chauffé encore pendant quelques heures à 85° et on a laissé ensuite refroidir. Après évaporation du chloroforme le résidu était un liquide brunâtre, pesant 70,6 g et composé de bromure de tétradécyle, d'acide orthophosphoreux, d'esters orthophosphoreux, etc. On a repris le résidu par l'éther, lavé avec de l'eau, du carbonate de sodium (suspension colloïdale très persistante) et de l'eau, séché avec du sulfate de sodium et évaporé. Le résidu était alors 58,6 g. Après cristallisation dans l'éthanol on a entraîné le bromure à la vapeur, extrait à l'éther et distillé sous pression réduite en présence de 4,5 g d'acide orthoborique. On a obtenu les fractions suivantes:

I.	21,10 g	165,5° (13 mm Hg) (tempér. de distil.)
II.	8,74	163 (10 mm Hg) ( > > > )
	<hr/> 29,84	soit un rendement de 48,8 % seulement.

b) Selon la méthode de *Slotta* et *Jacobi* (v. page 15): 41,6 g d'alcool tétradécyclique ont été mélangés à 20 g de tribromure de phosphore à 75°. Après chauffage pendant 6 heures à 95-105° on a laissé refroidir pendant quelques heures. Le mélange est toujours resté limpide et liquide. Après refroidissement on l'a distillé dans un ballon de Claisen sous pression réduite: 51,76 g ont passé à 165° (12 mm Hg). Après une deuxième distillation en présence d'acide orthoborique on a obtenu 47,32 g (point d'ébullition 160-162°; 12 mm Hg). Rendement 88 % de la valeur théorique.

Les bromures obtenus selon les deux méthodes ont été réunis et distillés à nouveau. On a obtenu ainsi 71,75 g de bromure de tétradécyle (point d'ébullition 165-166°; 13 mm Hg), qui s'est solidifié à + 1°.

#### D — Préparation des alcoylphtalimides.

##### 1) Préparation de la cétylphtalimide.

12,1 g de phtalimide de potassium et 25,62 g de bromure de cétyle (28 % en excès) ont été chauffés pendant six heures à 180-200°: le mélange de réaction, jaunâtre et très visqueux, est devenu très dur en se refroidissant. Il a été agité avec de l'eau et de l'éther, et extrait pendant 22 heures dans un extracteur de *Kutschel-Steudel*. Après évaporation de l'éther le résidu (30,28 g) a été recristallisé successivement dans l'éthanol, l'éther et l'acétone. Point de fusion 77°. Pour l'analyse on a séché pendant 24 heures à 20° en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sous 0,01 mm Hg de pression.

Analyse: 3,672 mg ont donné 10,431 mg de CO<sub>2</sub> et 3,303 mg de H<sub>2</sub>O.  
6,481 mg ont donné 0,217 cm<sup>3</sup> de N<sub>2</sub> (17° et 732 mm Hg).

C <sub>24</sub> H <sub>37</sub> O <sub>2</sub> N	calc.	C	77,58	H	10,04	N	3,77 %
	trouv.	C	77,53	H	10,06	N	3,80 %

##### 2) Préparation de la tétradécylphtalimide.

21,15 g de bromure de tétradécyle et 20 g de phtalimide de potassium (40 % en excès) ont été chauffés pendant 7 heures à

200°. La masse jaunâtre est toujours restée solide. Après extraction comme dans la préparation précédente, le résidu de l'extrait étheré pesait 25,93 g (théoriquement 26,19 g). Après plusieurs cristallisations dans l'éthanol et dans l'acétone on a obtenu de beaux cristaux fondant à 71°. Pour l'analyse, on a séché pendant 15 heures à 20° en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sous 0,005 mm Hg de pression.

Analyse: 3,920 mg ont donné 11,001 mg de CO<sub>2</sub> et 3,430 mg de H<sub>2</sub>O. 4,723 mg ont donné 0,178 cm<sup>3</sup> de N<sub>2</sub> (19° et 729 mm).

C <sub>22</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub> N	calc.	C	76,92	H	9,69	N	4,08 %
	trouv.	C	76,59	H	9,69	N	4,22 %

Il serait préférable d'employer un léger excès de bromure d'alcoyle; la purification devient de cette façon beaucoup plus facile<sup>30)</sup>.

## E — Préparation des alcoylamines primaires.

### 1) Préparation de la cétylamine.

a) 30,74 g de cétylphtalimide et 150 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 40 % (six fois la quantité théorique) ont été chauffés pendant deux heures à 90°. Après refroidissement on a agité mécaniquement pendant deux jours le mélange, qu'on a extrait ensuite à l'éther. La solution étherée a été ensuite agitée avec de l'acide chlorhydrique dilué, afin d'extraire l'amine. Dans l'éther on a retrouvé, après évaporation du solvant, 22,94 g de cétylphtalimide. La solution chlorhydrique a été d'autre part alca-

<sup>30)</sup> N. Putochin emploie un excès de 100 % de dérivé bromé pour préparer l'éthylènediamine. B. 59, 627 (1926).

S. P. Sorensen emploie les quantités théoriques pour préparer le dérivé phtalimidique du malonate d'éthyle: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (CO)<sub>2</sub> = NCH = (CO.OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>. C. 1903, II, 33.

S. Gabriel travaille de la même façon pour préparer la benzylphtalimide. B. 20, 2227 (1887). Pour préparer la propylphtalimide il emploie, au contraire, un excès de bromure de plus de 100 % «pour faciliter la transformation intégrale». B. 24, 3104 (1891).

linisée avec de l'hydroxyde de potassium et extraite à l'éther. Après évaporation de l'éther, 4,51 g d'amine très impure (point de fusion 24°) ont été isolés. Elle a été distillée dans un appareil de *Widmer* sous pression réduite; on a ainsi obtenu 3,25 g d'amine impure (p. f. 30°) distillée à 166-168° (11 mm Hg). Le rendement est ainsi de 20 % à peine du rendement théorique.

b) 22,38 g de céthylphtalimide et 150 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 30 % ont été chauffés pendant quatre heures à 90°, et bouillis à reflux pendant quatre heures de plus. L'amine était entraînée par la vapeur d'eau et se déposait en partie sur la partie inférieure du réfrigérant. Après isolement de l'amine par le même procédé que ci-dessus on a obtenu 1 g d'amine impure seulement.

c) Toutes les fractions des opérations antérieures ont été entraînées à la vapeur d'eau surchauffée à 220-230°. Avec deux litres de vapeur d'eau on a obtenu, après extraction à l'éther, 7 g d'amine fondant à 45°. Elle a été distillée dans un ballon d'*Anschutz* sous pression réduite. Rendement: 6,24 g d'amine (point de fusion 45-46°, point d'ébullition 178-179° sous 11 mm Hg de pression).

## 2) Préparation de la tétradécylamine.

On a suivi la même méthode que pour la dodécylamine. L'amine a été purifiée par distillation dans un ballon d'*Anschutz*. Point d'ébullition: 160-160,5° sous 11 mm Hg de pression. Point de fusion 39-41°.

## 3) Préparation de la dodécylamine.

15 g de dodécylphtalimide <sup>31)</sup> (point de fusion 66°) et 130 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 30 % ont été chauffés à 160°. L'amine était entraînée au fur et à mesure de sa formation par la vapeur d'eau surchauffée à 220-230°, condensée

---

<sup>31)</sup> Préparée en collaboration avec *M. Jeanrichard*.



et refroidie. L'amine se solidifiait ainsi dans l'eau condensée et pouvait être filtrée. Après dissolution dans l'éther et séchage par le sulfate de sodium, le solvant était évaporé et laissait un résidu d'amine impure pesant 6,18 g (70 % de la théorie). Après distillation sous pression réduite on a obtenu 4,85 g d'amine: point de fusion 26-27°; point d'ébullition 124° (13 mm Hg).

#### F — Préparation des alcoylamides bétainiques.

##### 1) *Stéarylamide bétainique (Chlorure de triméthyl-[carbooctadécylamino-méthyl]-ammonium).*

3,56 g de stéarylamine ont été dissous dans 20 cm<sup>3</sup> de chloroforme absolu, en présence de 3,3 cm<sup>3</sup> de diméthylaniline et de 3,12 g de dichlorure de bétainyle. Ce mélange a été abandonné pendant 40 heures à température ordinaire. Après évaporation du chloroforme sous pression réduite, on a neutralisé le résidu avec une solution concentrée de bicarbonate de potassium. On a formé ensuite une pâte avec du sulfate de sodium anhydre et on a extrait à l'éther la diméthylaniline libérée et l'amine qui n'avait pas réagi. L'amide bétainique a été extraite ensuite au chloroforme; après 45 heures d'extraction on a obtenu 6,72 g d'amide impure. Après redissolution dans le chloroforme, filtration et évaporation du solvant, le résidu s'est réduit à 6,26 g. Le résidu a été alors dissous à chaud dans l'éthanol dilué et additionné d'une solution concentrée et chaude de chlorure mercurique dans l'éthanol dilué. Il s'est formé immédiatement un précipité blanc et cristallin de sel double mercurique de l'amide bétainique. On a laissé refroidir et après filtration et lavage à l'eau on a obtenu 6 g de sel double, qu'on a recristallisé plusieurs fois. Ensuite, en solution méthanolique chaude, le sel a été décomposé par l'acide sulfhydrique et filtré sur une couche de sesquioxyde d'aluminium. Le méthanol a été évaporé ensuite sous pression réduite. Le résidu a été recristallisé dans chloroforme-éther. Beaux cristaux qui se ramollissent à 169°, fondent à 187° et se décomposent à 191°. Après plusieurs cristallisations, ramollissement à 171°, fusion à 187° et décomposition à partir de 192°. Rendement: 4,53 g soit 85 %.

du rendement théorique. Pour l'analyse on a séché pendant 48 heures à 80° en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sous 0,005 mm Hg de pression.

Analyse: 3,764 mg ont donné 9,363 mg de CO<sub>2</sub> et 4,115 mg de H<sub>2</sub>O. 2,309 mg ont donné 0,138 cm<sup>3</sup> de N<sub>2</sub> (15° et 735 mm Hg).

C <sub>28</sub> H <sub>49</sub> ON <sub>2</sub> Cl	calc.	C	68,17	H	12,20	N	6,92 %
	trouv.	C	67,84	H	12,23	N	6,85 %

Le picrate de la stéarylamide bétainique fond à 70°.

*Purification de la diméthylaniline.* Pour éviter la formation de produits colorés, qu'on avait remarqué dans la préparation de la stéarylamide bétainique et des esters bétainiques, on a purifié au préalable la diméthylaniline.

250 g de diméthylaniline ont été mélangés avec 5,20 g de dichlorure de bétainyle et distillés ainsi sous pression réduite. Le résidu de la distillation a été traité par le chloroforme et filtré. Dans le filtre est retenu un résidu de 1,50 g de chlorhydrate de bétaine. 3,5 g de dichlorure de bétainyle ont en conséquence réagi avec les impuretés de la diméthylaniline (environ 1 %, exprimant le résultat en monométhylaniline).

2) *Cétylamide bétainique (Chlorure de triméthyl-[carbohéxadécylamino-méthyl]-ammonium).*

3,0 g de cétylamine dissous dans 20 cm<sup>3</sup> de chloroforme absolu ont été chauffés dans un ballon rodé muni de réfrigérant à reflux et d'un tube à CaCl<sub>2</sub>, pendant deux heures à 80° avec 3 cm<sup>3</sup> de diméthylaniline purifiée et 3,15 g de dichlorure de bétainyle. Il se forme une solution légèrement jaunâtre. On a détruit l'excès de dichlorure de bétainyle par deux gouttes d'eau et on a filtré. Après évaporation du chloroforme sous pression réduite, le résidu solide et blanc (8,42 g) a été neutralisé avec une solution de bicarbonate de potassium et mélangé avec du sulfate de sodium anhydre. La diméthylaniline a été extraite de la pâte ainsi obtenue par l'éther. L'amide a été extraite par le chloroforme et le solvant évaporé; le

résidu a été lavé avec un peu d'éther et séché. Rendement: 3,93 g, soit 84 % de la valeur théorique. On a recristallisé le résidu dans un mélange de chloroforme-éther: 3,79 g; point de fusion 160°. Pour l'analyse on a séché pendant 72 heures en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> à 70° et sous 0,005 mm Hg de pression.

Analyse: 3,670 mg ont donné 8,616 mg de CO<sub>2</sub> et 3,823 mg de H<sub>2</sub>O.

$C_{21}H_{45}ON_2Cl + H_2O$	calc.	C	63,85	H	12,00 %
	trouv.	C	64,03	H	11,66 %

*Picrate*: Cristallisé dans le méthanol dilué; point de fusion 82°. Pour l'analyse on a séché pendant 40 heures à 50° en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sous 0.005 mm Hg de pression.

Analyse: 3,722 mg ont donné 7,766 mg de CO<sub>2</sub> et 2,744 mg de H<sub>2</sub>O. 1,713 mg ont donné 0,187 cm<sup>3</sup> de N<sub>2</sub> (15° et 718 mm Hg).

$C_{27}H_{47}O_5N_5$	calc.	C	56,90	H	8,32	N	12,30 %
	trouv.	C	56,90	H	8,25	N	12,22 %

### 3) *Tétradécylamide bétaïnique (Chlorure de triméthyl-[carbotétradécylamino-méthyl]-ammonium).*

1,10 g de tétradécylamine primaire dissous dans 10 cm<sup>3</sup> de chloroforme absolu ont été chauffés pendant deux heures à 80-90° avec 1 cm<sup>3</sup> de diméthylaniline purifiée et 2,0 g de dichlorure de bétaïnyle (0,91 g en excès). La préparation est identique à celle indiquée pour la cétylamide bétaïnique. Après refroidissement et filtration on a séparé 0,90 g de chlorhydrate de bétaïne inutilisé. Le résidu de la solution chloroformique a été neutralisé avec du bicarbonate de potassium mélangé au sulfate de sodium, et extrait pendant deux heures à l'éther et pendant quatre heures au chloroforme. Le résidu du chloroforme, recristallisé dans chloroforme-éther a donné 1,27 g de beaux cristaux, qui se ramollissent à 154° et fondent à 178° avec décomposition. Rendement 70 % de la valeur théorique. Après plusieurs cristallisations de chloroforme-éther, chloroforme-ester acétique et chloroforme-acétone, successivement, on a obtenu encore

1,10 g de grands cristaux en plaques, fondant à 167° et se décomposant à 187°. La tétradécylamide bétaïnique est très soluble dans l'eau, le méthanol, l'éthanol et le chloroforme, soluble seulement à chaud dans l'acétone et l'ester acétique, insoluble dans l'éther et dans la benzine. Pour l'analyse on a séché pendant 24 heures à 70° en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sous 0,002 mm Hg de pression.

Analyse: 3,770 mg ont donné 9,021 mg de CO<sub>2</sub> et 3,962 mg de H<sub>2</sub>O. 2,160 mg ont donné 0,158 cm<sup>3</sup> de N<sub>2</sub> (15° et 718 mm Hg).

C <sub>18</sub> H <sub>41</sub> ON <sub>2</sub> Cl	calc.	C	65,37	H	11,85	N	8,03 %
	trouv.	C	65,26	H	11,76	N	8,19 %

*Picrate*: Cristallisé dans le méthanol dilué. Point de fusion 68°. Pour l'analyse on a séché à 60° pendant 24 heures en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sous 0,002 mm Hg de pression.

Analyse: 3,670 mg ont donné 7,462 mg CO<sub>2</sub> et 2,581 mg H<sub>2</sub>O. 2,100 mg ont donné 0,246 cm<sup>3</sup> de N<sub>2</sub> (14° et 713 mm Hg).

C <sub>25</sub> H <sub>43</sub> O <sub>8</sub> N <sub>5</sub>	calc.	C	55,41	H	8,01	N	12,94 %
	trouv.	C	55,45	H	7,87	N	13,07 %

4) *Dodécylamide bétaïnique (Chlorure de triméthyl-[carbododécylamino-méthyl]-ammonium)*.

3,0 g de dodécylamine dissous dans 20 cm<sup>3</sup> de chloroforme absolu ont été chauffés pendant une heure à 90° avec 3,5 cm<sup>3</sup> de diméthylaniline purifiée et 4,0 g de dichlorure de bétaïnyle. Après filtration, le résidu de la solution chloroformique (9,3 g) a été lavé à l'éther, neutralisé avec du bicarbonate de potassium, et extrait pendant deux heures à l'éther et pendant cinq heures au chloroforme. Après évaporation du chloroforme on a obtenu de beaux cristaux dans chloroforme-éther. Après plusieurs cristallisations on a obtenu 4,19 g de cristaux: ramollissement 172°, fusion 173° et décomposition à partir de 188°. Mêmes solubilités que celles de la tétradécylamide bétaïnique. Pour l'analyse on a séché pendant 24 heures à 70° en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sous 0,002 mm Hg de pression.

Analyse: 3,730 mg ont donné 8,702 mg de  $\text{CO}_2$  et 3,881 mg de  $\text{H}_2\text{O}$ .  
4,153 mg ont donné 0,319  $\text{cm}^3$  de  $\text{N}_2$  (15° et 721 mm Hg).

$\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{ON}_2\text{Cl}$	calc.	C	63,60	H	11,63	N	8,73 %
	trouv.	C	63,63	H	11,64	N	8,64 %

*Picrate*: cristallisé dans le méthanol dilué; point de fusion 51°.

G—Extraction des alcools solubles dans l'éther (essais préalables).

1) *Solution à 15,2 % d'alcool benzylique dans le xylène.*

Pour chaque centigramme d'hydrogène actif il faut employer 2,50 g de dichlorure de bétaïne (environ 45 % en excès), 2,5  $\text{cm}^3$  de diméthylaniline purifiée, et 15  $\text{cm}^3$  de chloroforme absolu. 1,0 g du mélange contient 0,0014 g d'hydrogène actif.

7,0 g du mélange (contenant 1,06 g d'alcool benzylique) ont été traités avec 15  $\text{cm}^3$  de chloroforme, 2,5  $\text{cm}^3$  de diméthylaniline purifiée et 2,55 g de dichlorure de bétaïne, pendant 15 heures à température ordinaire. Après évaporation du chloroforme sous pression réduite on a alcalinisé le résidu avec du bicarbonate de sodium, on a extrait la diméthylaniline et le xylène à l'éther et on a saponifié l'ester benzylique ainsi purifié avec 25  $\text{cm}^3$  d'une solution à 10 % d'hydroxyde de sodium. Dans un appareil de *Kutscher-Steudel* on a extrait pendant 12 heures l'alcool benzylique régénéré: on a obtenu 1,04 g; point d'ébullition corrigé 205,9° sous 760 mm Hg de pression (théor. 205°).

Indice de réfraction  $n = 1,5319$  (18,5°) (théor. 1,5396). Rendement de l'extraction 98 % (extrait pratiquement pur).

2) *Solution à 1,92 % d'alcool benzylique dans le cumène.*

1,27 g d'alcool benzylique ont été mélangés avec 64,93 g de cumène. Le mélange a été traité avec 3  $\text{cm}^3$  de diméthylaniline purifiée, 3 g de dichlorure de bétaïne et 20  $\text{cm}^3$  de chloroforme absolu. Selon la méthode décrite ci-dessus on a récupéré 1,20 g d'alcool benzylique; point d'ébullition corrigé 205,9° (760 mm Hg). Rendement de l'extraction 94 % (Extrait pratiquement pur).

3) *Solution à 0,19 % de cholestérol dans le cumène.*

0,1011 g de cholestérol ont été mélangés avec 51,82 g de cumène. Le mélange a été traité avec 25 cm<sup>3</sup> de diméthylaniline purifiée, 2,16 g de dichlorure de bétainyle et 25 cm<sup>3</sup> de chloroforme absolu, pendant 15 heures à température ordinaire. Après évaporation du chloroforme, alcalinisation avec le bicarbonate de sodium, extraction à l'éther de la diméthylaniline et du cumène, on a saponifié l'ester bétainique par l'hydroxyde de sodium et extrait à l'éther le produit de saponification. Après évaporation de l'éther on a obtenu 0,27 g de résidu. Il a été dissous dans la benzine et chromatographié sur une colonne de 4 g d'oxyde d'aluminium<sup>32</sup>). Après cristallisation des fractions obtenues dans le méthanol on a obtenu 86 mg de cholestérol (quantité initiale 101,1 mg) fondant à 147° (théor. 148°). Rendement de l'extraction 85 % (extrait pratiquement pur).

4) *Solution à 0,12 % de cholestérol dans l'huile d'olive.*

L'huile d'olive a été préalablement traitée avec le dichlorure de bétainyle, pour enlever les substances acylables. 0,074 g de cholestérol ont été dissous dans 62,50 g d'huile d'olive purifiée et mélangés avec 2,5 cm<sup>3</sup> de diméthylaniline, 2,5 g de dichlorure de bétainyle et 50 cm<sup>3</sup> de chloroforme. Après 24 heures d'agitation mécanique à température ordinaire on a évaporé le chloroforme sous pression réduite, le résidu a été extrait à l'éther et lavé à l'eau. Après évaporation de l'éther on a retrouvé 62,73 g d'huile d'olive. La couche aqueuse a été alcalinisée avec du bicarbonate de potassium et extraite pendant 18 heures. On a ainsi obtenu 0,79 g de diméthylaniline. Après avoir ajouté 10 g d'hydroxyde de sodium dans la solution aqueuse, on a extrait à l'éther pendant deux heures. Le résidu après évaporation de l'éther pesait 40 mg. Une nouvelle extraction pendant 45 heures a donné encore 20 mg. Les deux résidus cristallisés ensemble ont donné 50 mg de cristaux de cholestérol fondant à 146,5°. Rendement de l'extraction en cholestérol impur 68 %.

---

<sup>32</sup>) W. Trappe, *Biochem. Z.* 305, 157 (1940); *ibid.* 306, 321 (1940).

H — Extraction des alcools des extraits végétaux.

Dans notre extraction on est parti de la «Fraction Élémol» (F. E.), d'une essence d'élémi, de *Schimmel & C.*, de Miltitz.

1 — 19,03 g de F. E. + 20 cm<sup>3</sup> de chloroforme absolu + 8,5 cm<sup>3</sup> de diméthylaniline + 8,70 g de dichlorure de bétainyle (quantité arbitraire correspondant à 58,8 % d'alcools exprimés en élémol C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O). On a préparé les esters bétainiques selon la technique antérieure et on les a saponifié, en employant, successivement, des solutions de bicarbonate de potassium, de carbonate de sodium et d'hydroxyde de sodium. Résultats:

Extraction	Alcools extraits	Résidu extrait	Observations
a) 20 h		11,26 g	a) extraction initiale
b) + 24	0,4867 g		b) après addition de KHCO <sub>3</sub>
c) + 24	1,4986		c) après addition de Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
+ 24	1,0686		
+ 48	1,1991		d) après addition de NaOH
d) + 6	8,6074		
+ 24	—		
Alcools extraits .....		7,8054 g	41,01 %
Résidu extrait .....		11,26	59,17
		19,065	100,18
Neutre initial .....		19,03	

2 — Extraction des alcools du résidu (11,26 g) de l'opération antérieure. Résidu (11,26 g) + 20 cm<sup>3</sup> de chloroforme absolu + 6,1 cm<sup>3</sup> de diméthylaniline + 6,20 g de dichlorure de bétainyle (correspondant à 71 % d'élémol). Résultats:

Extraction	Alcools extraits	Résidu extrait	Observations
a) 18 h		4,93 g	Voir tableau antérieur
b) + 7	—		
c) + 120	3,76 g		
d) + 6	2,56		

Alcools extraits .....	6,32 g	33,21 %
Résidu extrait .....	4,93	25,91
	<u>11,25</u>	<u>59,12</u>
Neutre initial .....	11,26	

3 — Extraction des alcools du résidu (4,93 g) de l'opération antérieure. Résidu (4,93 g) + 20 cm<sup>3</sup> de chloroforme absolu + 6.9 cm<sup>3</sup> de diméthylaniline + 7,40 g de dichlorure de bétainyle (grand excès). Résultats:

Extraction	Alcools extraits	Résidu extrait	Observations
a) 15 h		2,89 g	Voir premier tableau
c) + 70	0,64 g		
d) + 22	1,13		

Alcools extraits .....	1,77 g	9,30 %
Neutre désalcoolisé .....	2,89	15,18
	<u>4,66</u>	<u>24,48</u>
Neutre initial .....	4,93	

Conclusion :

Alcools extraits .....	$\left. \begin{array}{l} 1 - 7,81 \text{ g} \\ 2 - 6,32 \\ 3 - 1,77 \end{array} \right\} 15,90 \text{ g}$	$\left. \begin{array}{l} 41,01 \% \\ 33,21 \\ 9,30 \end{array} \right\} 83,52 \%$		
Résidu désalcoolisé .....			2,89	15,18
Pertes .....			0,24	1,30
	<u>19,03</u>	<u>100,00</u>		

4 — Distillation fractionnée des alcools extraits, sous pression réduite (10 mm): Les 15,90 g d'alcools des extractions antérieures ont été mélangés avec 5,56 g d'alcools, correspondants à une autre extraction. Total: 21,46 g.

Fractions	Températures de distillation	Quantités distillées	Indices de réfraction (16,5°)	Densités (16,5°)
Première	120 — 140°	17,58 g	1,5036	0,959
Deuxième	140 — 150°	2,42	1,5073	0,972
Résidu		1,85		
Pertes		0,16		



*Extraction des alcools d'un extrait végétal (Fraction Élémol)*

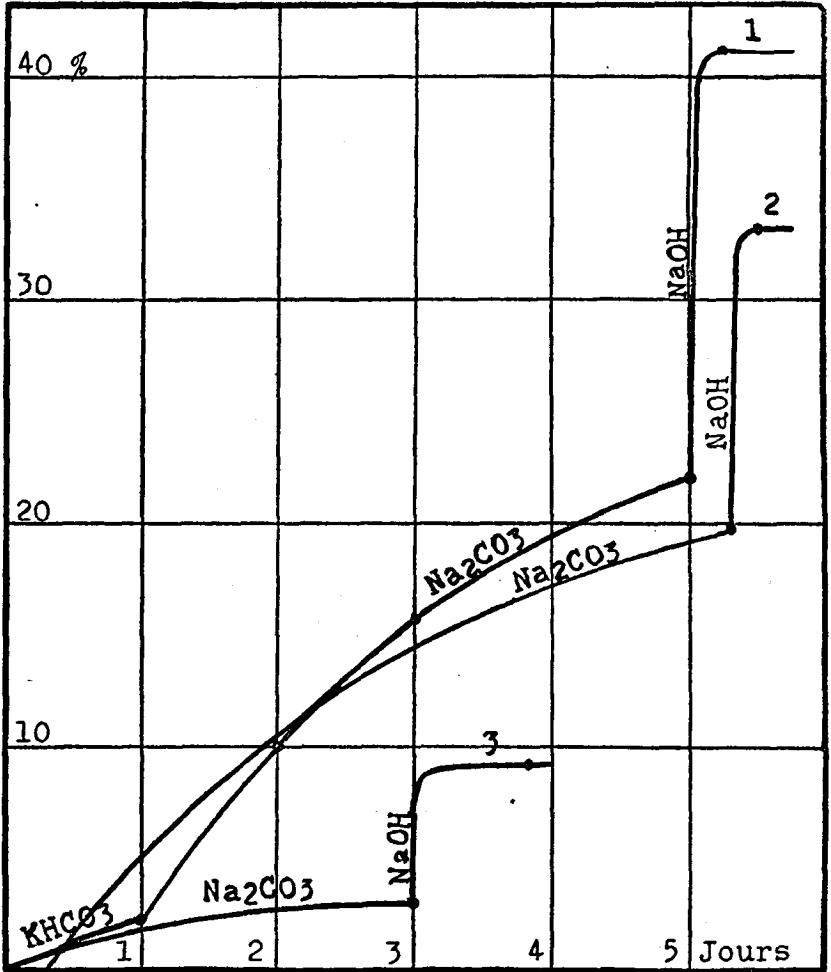
Neutre initial (19,03 g)

<p>+ RCO.Cl (dichlorure de bétainyle)</p> <p>↓</p> <p>Neutre + esters</p> <p>↓</p> <p>+ éther (20 h)</p> <p>↓</p> <p>Neutre (11,26 g)</p> <p>↓</p> <p>+ RCO.Cl</p> <p>↓</p> <p>Neutre + esters</p> <p>↓</p> <p>+ éther (18 h)</p> <p>↓</p> <p>Neutre (4,93 g)</p> <p>↓</p> <p>+ RCO.Cl</p> <p>↓</p> <p>Neutre + esters</p> <p>↓</p> <p>+ éther (15 h)</p> <p>↓</p> <p>Neutre privé d'alcools (2,89 g)</p>	<p>Saponification: →</p>	<p>avec <math>\text{KHCO}_3</math> + éther (24 h)</p> <p>avec <math>\text{Na}_2\text{CO}_3</math> + éther (96 h)</p> <p>avec NaOH + éther (6 h)</p> <p>avec <math>\text{KHCO}_3</math> + éther (7 h)</p> <p>avec <math>\text{Na}_2\text{CO}_3</math> + éther (120 h)</p> <p>avec NaOH + éther (6 h)</p> <p>avec <math>\text{Na}_2\text{CO}_3</math> + éther (70 h)</p> <p>avec NaOH + éther (22 h)</p> <p>Alcools extraits</p>	<p>Alcools</p> <p>1 { 0,4367 g</p> <p>3,7613</p> <p>3,6074</p> <p>2 { —</p> <p>3,76</p> <p>2,56</p> <p>3 { 0,64</p> <p>1,13</p> <hr/> <p>15,90</p> <p>2,89</p> <hr/> <p>18,79</p>
---	--------------------------	--	---

(quantité initiale 19,03 g)

TABLEAU II

Vitesse de saponification des esters bétalniques de la «Fraction élémol»  
(% em relation au produit initial)



Observations — La vitesse de saponification globale des esters bêtaïniques obtenus, montre que l'on doit admettre la présence, presque exclusivement, d'alcools tertiaires, dans la «Fraction Élémol» étudiée. Le fractionnement des alcools extraits, par distillation sous pression réduite, a conduit à des mélanges visqueux. Par l'action du chlorure de p-nitrobenzoyle sur ces mélanges et chromatographie des p-nitrobenzoates obtenus <sup>32</sup>), on est arrivé, de nouveau, à des fractions visqueuses.

#### I — Extraction des alcools libres de l'huile de foie de morue.

L'analyse de 7,638 mg d'huile de foie de morue filtrée n'a pas révélé l'existence d'hydrogène actif: donc il y a absence ou une quantité très faible d'alcools libres.

Selon la technique exposée antérieurement on a traité 474,7 g d'huile de foie de morue dissoute dans 120 cm<sup>3</sup> de chloroforme absolu avec 5 cm<sup>3</sup> de diméthylaniline et 7,30 g de dichlorure de bêtaïne. Après extraction à l'éther en atmosphère d'azote et avec protection contre la lumière <sup>33</sup>), de l'huile de foie de morue qui n'avait pas réagi et de la diméthylaniline, on a alcalinisé avec de l'hydroxyde de sodium pour saponifier les esters bêtaïniques sans détruire la vitamine A <sup>34</sup>). En atmosphère d'azote on a ensuite extrait pendant 24 heures à l'éther; la solution éthérée, lavée avec de l'acide chlorhydrique dilué et de l'eau, séchée avec du sulfate de sodium anhydre a été évaporée. On a obtenu un résidu rougeâtre pesant 1,99 g; point de fusion 122-123°. Il s'agit de cholestérol impur. On a donc extrait 0,421 % de la quantité totale. En général dans l'huile de foie de morue on trouve 0,46-1,32 % de cholestérol.

#### J — Extraction des alcools libres ou estérifiés d'un extrait de testicules de porc.

On a employé la fraction soluble dans la benzine d'un extrait de testicules de porc.

---

<sup>33</sup>) S. S. Zilva, *Biochem. J.* **19**, 733 (1925); T. Moore, *Biochem. J.* **22**, 1097 (1928).

<sup>34</sup>) A. L. Bacharach et J. H. Smith, *Quart. J. of Pharm.* **1**, 539 (1928).

1) *Extraction des alcools libres* <sup>35)</sup>

Selon la technique exposée antérieurement (extraction avec le dichlorure de bêtaïne) et purification sur une colonne d'oxyde d'aluminium on a obtenu 4,8-7,0 % d'alcools libres, contenant principalement du cholestérol.

2 — *Extraction totale des alcools après saponification (libres et combinés).*

a) *Première extraction* — Environ 46 g d'extrait ont été privés des traces du solvant (benzine) et de l'eau (sous pression réduite et à chaud). Quantité d'extrait obtenu 46,55 g. Sur cet extrait ont été versés 160 cm<sup>3</sup> de méthanol absolu avec 0,84 % d'acide chlorhydrique et on a chauffé à l'ébullition pendant 24 heures (ballon rodé avec réfrigérant à reflux et tube à chlorure de calcium). Le méthanol a été évaporé ensuite sous pression réduite et à chaud et, après addition d'eau et d'éther au résidu, on a effectué l'extraction par celui-ci pendant 15 heures, dans un appareil de *Kutscher-Steudel*. Résidu de la solution étherée séchée, 44,12 g. L'extraction pendant 6 heures de plus a conduit à un nouveau résidu de 0,23 g seulement. Total 44,35 g (cristaux abondants dans liquide brun). Les 44,35 g d'extrait ont été dissous dans 40 cm<sup>3</sup> de chloroforme absolu et on a ajouté 20 cm<sup>3</sup> de diméthylaniline et 19,95 g de dichlorure de bêtaïne. Agitation mécanique pendant 54 h.

Par évaporation du chloroforme (pression réduite et à chaud) on a obtenu un résidu solide. Celui-ci a été agité avec de l'eau et de l'éther (formation de masses colloïdales persistantes) et soumis à l'extraction avec de l'éther pendant 23 h. La solution étherée lavée avec de l'acide chlorhydrique et de l'eau et séchée, a laissé par évaporation de l'éther, un résidu de 34,90 g. Par l'action de 23 g de bicarbonate de potassium sur la solution aqueuse et extraction à l'éther pendant 17 h, on est arrivé à un résidu de la solution étherée (lavée avec de l'acide chlorhydrique et de l'eau et séchée) de 1,00 g (liquide). Après addition de 20 g d'hydroxyde de sodium et extrac-

---

<sup>35)</sup> En collaboration avec *M. P. Amgwerd*.

tion à l'éther pendant 23 h le résidu de la solution étherée (lavée avec de l'acide chlorhydrique et de l'eau et séchée) a été de 8,30 g (solide). La répétition de l'action du dichlorure de bêtaïnyle sur les 34,90 g inattaqués antérieurs a conduit aux résultats suivants:

Extrait inattaqué (liquide) .....	34,72 g
Extrait après saponification par NaOH (cristaux + liquide)	0,10

b) *Deuxième extraction* — On a suivi la technique indiquée pour la première extraction. Extrait initial, 35,30 g. Extrait séché, 35,30 g. Méthanol absolu avec 1 % de HCl, 175 cm<sup>3</sup>. Ebullition pendant 25 heures. Résidu de l'évaporation du méthanol (solide), ca. 39,0 g. Extraction à l'éther pendant 22 heures. Extrait obtenu 32,7 g (cristallisation lente à froid).

Les 32,7 g d'extrait ont été mélangés avec 40 cm<sup>3</sup> de chloroforme absolu + 20 cm<sup>3</sup> de diméthylaniline + 19,60 g de dichlorure de bêtaïnyle. Agitation mécanique pendant 16 heures. Par évaporation du chloroforme, résidu solide. Extraction à l'éther pendant 46 heures. Extrait obtenu 25,50 g. Addition de 30 g de KHCO<sub>3</sub> et extraction à l'éther pendant 6 heures. Extrait obtenu 0,61 g. Addition de 25 g de NaOH et extraction à l'éther pendant 23 heures. Extrait obtenu 6,02 g.

La répétition de l'action du dichlorure de bêtaïnyle sur les 25,50 g qui n'ont pas réagi la première fois, a conduit à 24,92 g d'extrait privé d'alcools et à 0,08 g d'alcools régénérés par saponification par l'hydroxyde de sodium.

Résultats des deux extractions:

Extrait désalcoolysé .....	34,72 g	74,6%	24,92 g	70,6%
Extrait après saponification par KHCO <sub>3</sub>	1,00	2,2	0,61	1,7
Extrait après saponification par NaOH	8,40	18,1	6,10	17,3
	<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
	44,12	94,9	31,63	89,6
Extrait initial alcoolysé .....	44,35		32,7	

Conclusion:

Alcools libres .....	4,8 — 7,0 %
Alcools libres et combinés.....	17,3 — 18,1 %

**Extraction totale des alcools solubles dans l'éther d'un extrait d'organes (testicules de porc)**

Extrait initial

$\left\{ \begin{array}{l} 1 - 46,55 \text{ g} \\ 2 - 35,30 \end{array} \right.$

↓  
a) + méthanol à 1 % de HCl  
b) + éther

Partie inattaquée + esters méthyliques + alcools solubles

$\left\{ \begin{array}{l} 1 - 44,35 \text{ g} \quad (95,27 \%) \\ 2 - 32,7 \quad (92,63 \%) \end{array} \right.$

↓ + RCO.Cl

Partie inattaquée + esters méthyliques et bétainiques

↓

Saponification:	+ éther	→	$\left\{ \begin{array}{l} \text{avec KHCO}_3 \\ + \text{ éther} \\ \text{avec NaOH} \\ + \text{ éther} \end{array} \right.$	b	Alcools extraits:	
					Quantité      %	
					1 — 1,00 g	2,15
					2 — 0,61	1,73
				c	1 — 8,30	17,83
					2 — 6,02	17,05

Partie inattaquée + esters méthyliques

$\left\{ \begin{array}{l} 1 - \text{environ } 34,90 \text{ g} \\ 2 - \text{environ } 25,50 \end{array} \right.$

↓ + RCO.Cl

Partie inattaquée + esters méthyliques et bétainiques

↓

Saponification avec NaOH	+ éther	→	c <sub>1</sub>	Alcools extraits:	
				Quantité      %	
				1 — 0,10 g	0,22
				2 — 0,08	0,23

Partie inattaquée + esters méthyliques

a  $\left\{ \begin{array}{l} 1 - 34,72 \text{ g} \quad (74,59 \%) \\ 2 - 24,92 \quad (70,57 \%) \end{array} \right.$

**K — Extraction totale des substances acylables solubles dans l'éther de la rate de porc et recherche des hormones sexuelles avec le réactif T de Girard.**

Nous avons à notre disposition un extrait de rate de porc fourni par les *Wilson Laboratories* de Chicago qui avaient obtenu 117 livres (53 kg) d'extrait à partir de 2000 kg de rate de porc. L'extrait se présentait comme une masse solide brune, blanchâtre à l'extérieur, totalement soluble dans l'éther. Par agitation avec de l'éther et de l'eau, formation de deux couches liquides séparées par une couche colloïdale persistante.

1) *Préparation du réactif T de Girard*<sup>86)</sup> (*Chlorure de triméthyl-[carbohydrazino-méthyl]-ammonium*).

a) Préparation de l'ester éthylique bétaïnique: 30,5 g de chlorhydrate de bétaïne ont été chauffés à l'ébullition à reflux avec 250 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu à 4 % de HCl, pendant 48 heures, dans un extracteur de *Soxhlet* contenant, dans la partie supérieure, du sulfate de sodium anhydre, pour fixer l'eau formée. Par filtration à froid on a retenu 12,26 g de chlorhydrate de bétaïne. L'alcool a été évaporé et le résidu traité par le chloroforme, filtré et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le résidu pesait 17,77 g soit 49,3 % de la valeur théorique.

b) Préparation du réactif T: 32 g d'ester éthylique bétaïnique ont été dissous dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu. Après filtration on a ajouté 10 g d'hydrate d'hydrazine et on a agité (réaction un peu exothermique). Après 24 heures à 0° le mélange formait une masse compacte. Après filtration de l'alcool à 0°, le produit a été lavé avec un peu d'éthanol absolu et séché sous pression réduite en présence d'acide sulfurique concentré. On a ainsi obtenu 25,03 g de réactif, avec un rendement de 84,8 %. Dans une autre préparation on a obtenu un rendement de 89 %.

---

<sup>86)</sup> Cfr. A. Girard et G. Sandulescu, *Helv.* 19, 1095 (1936).

2) *Extraction totale des substances acylables.*

a) Alcoololyse: 28,31 g d'extrait fondu ont été chauffés à l'ébullition à reflux avec 130 cm<sup>3</sup> de méthanol à 1 % de HCl. Après évaporation du méthanol sous pression réduite et extraction à l'éther, on a obtenu 25,45 g d'extrait, soit 89,9 % de la quantité initiale.

b) Extraction des substances acylables: 25,45 g d'extrait, (v. ci-dessus), ont été traités avec 40 cm<sup>3</sup> de chloroforme absolu, 15 cm<sup>3</sup> de diméthylaniline et 14,35 g de dichlorure de bétainyle. Après les saponifications effectuées comme antérieurement on a obtenu 2,63 g d'alcools. Ce résultat et les résultats de deux autres extractions sont résumés ci-après:

Alcoololyse:

	Extrait initial	Volume de méthanol et %, de HCl	Durée de l'alcoololyse	Durée de l'extraction	Extrait
I	28,31 g	130 cm <sup>3</sup> (0,91 %)	22 h	24 h	25,45 g
II	42,25	175 (0,91 %)	39	70	38,8
III	227,8	1000 (1,0 %)	21	21	211,3
Total	298,4				275,5

Estérification bétainique:

	CHCl <sub>3</sub>	Diméthylaniline	RCO. Cl	Estérif.	Extract.	Extrait non acylable
I	40 cm <sup>3</sup>	15 cm <sup>3</sup>	14,35 g	13 jours	3 jours	21,305 g
II	50	20	18,37	15	4,5	32,15
III	100	30	28,6	2	4	160,6
Total						214,1

Saponifications:

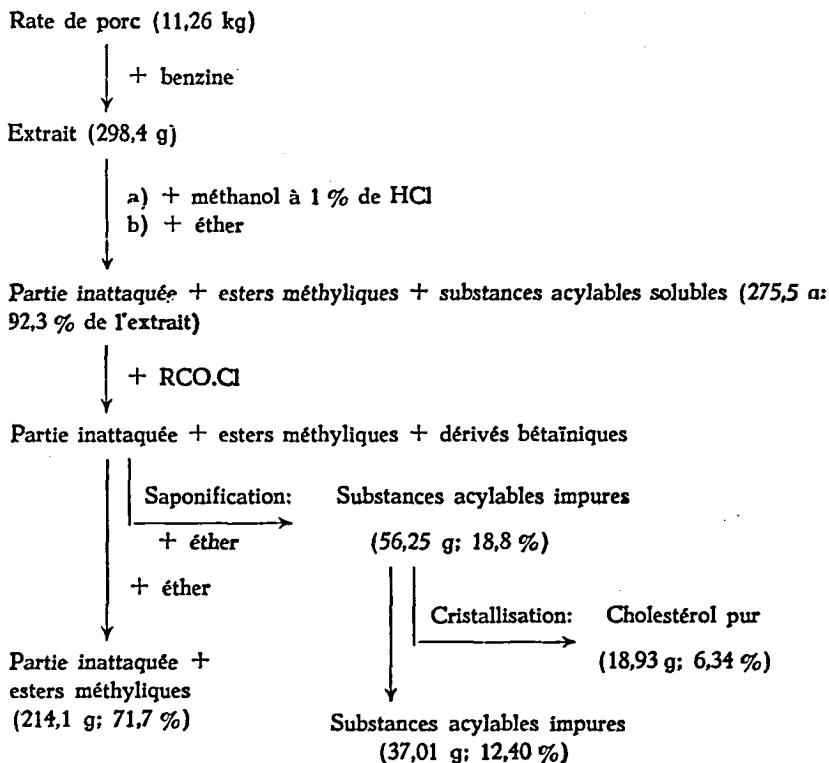
	KHCO <sub>3</sub>	Extract.	Extrait	KOH	Extract.	Extrait acylable.
I	40 g	40 h	1,465 g	30 g	29 h	2,63g (9,3%)
II	40	47	1,3	30	47	5,09 (12 %)
III	120	40	31,65	50	24	14,12 (6,2%)
Total			34,41			21,84



Les extraits acylables réunis ont été recristallisés dans l'acétone-benzine: on a ainsi obtenu 18,93 g de cholestérol, p. f. 147°.

*Observation* — L'extrait de la troisième extraction, obtenu après addition de bicarbonate de potassium, contient encore des substances non acylables retenues, à cause de la formation de fortes masses colloïdales.

*Extraction des substances acylables solubles dans l'éther:*



3) *Extraction des cétones de l'extrait de substances acylables.*

Pendant 90 minutes on a chauffé au bain-marie 11 g d'extrait de substances acylables avec 8,18 g d'acide acétique glacial, 110 cm<sup>3</sup> de méthanol absolu et 11,23 g de réactif T. Ensuite on a laissé le mélange à — 10° pendant 48 heures, et on l'a versé à — 2° sur 150 cm<sup>3</sup> d'eau. La solution aqueuse a été lavée plusieurs fois avec un volume total de trois litres d'éther. Les solutions éthérées ont été lavées avec 200 cm<sup>3</sup> d'eau. Le résidu des solutions éthérées était de 10,69 g. Les solutions aqueuses (525 cm<sup>3</sup>) ont été mélangées avec 90 cm<sup>3</sup> de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4 n et laissées à température ordinaire pendant 15 heures pour hydrolyser les hydrazones formées. Après extraction à l'éther, lavage avec de l'eau, du bicarbonate de potassium et de l'eau, et séchage avec du sulfate de sodium anhydre on a obtenu 0,31 g de fractions cétoniques.

Toute l'opération a été répétée une deuxième fois et on a obtenu 0,495 g de fractions cétoniques. Enfin on a fait réagir le réactif T sur 26,01 g de substances acylables qui n'avaient pas réagi auparavant et on a encore obtenu 0,37 g. Toutes les fractions cétoniques réunies (1,175 g) ont été soumises une deuxième fois à l'action du réactif T pour purifier les cétones et on a ainsi obtenu 0,415 g de cétones. Les essais physiologiques pour la recherche des hormones sexuelles ont donné des résultats négatifs.

*Quantités employées et obtenues et conditions des réactions, dans l'extraction des cétones avec le réactif T de Girard:*

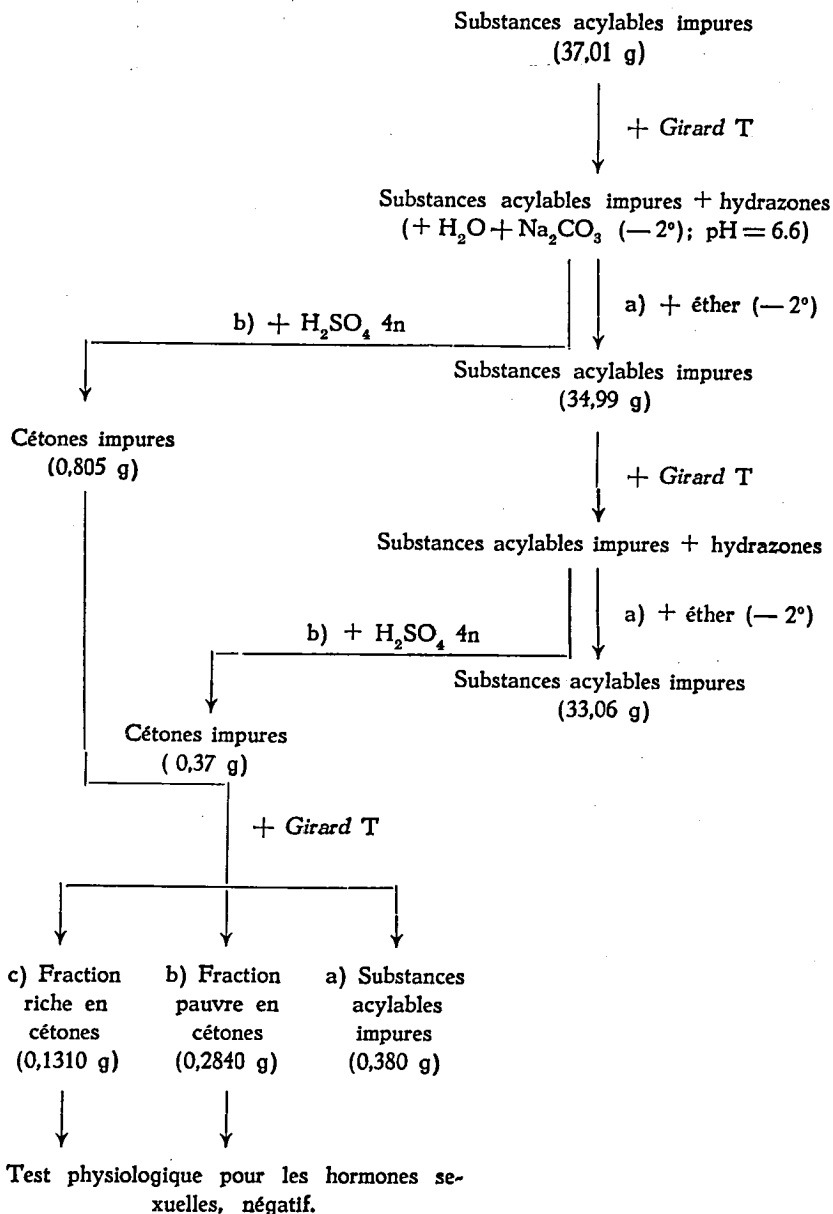
Extractions	Extrait initial	Réactif T	Acide acétique absolu	Méthanol absolu	Chauffage (b. m.)	Refroidissement à — 10°
1	11,00 g	11,23 g	8,18 g	110 cm <sup>3</sup>	90 m	48 h
2	26,01	9,57	20,06	140	90	72
	37,01					
3	34,99	5,00	24,30	300	90	96
4	0,30	14,5	15,36	150	90	72
	+ 0,875					

	Solution I à -2°		Ether d'ex- traction II	Eau de lavage III	Solution aqueuse I	Solution aqueuse III
	Eau	Soude calcinée				
1	150 cm <sup>3</sup>	7,24 g	3.000 cm <sup>3</sup>	200 cm <sup>3</sup>	215 cm <sup>3</sup>	310 cm <sup>3</sup>
2	400	17,72	3.000	400	480	665
3	500	21,47	2.500	400	680	700
4	600	13,57	1.200	400	825	690

	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 4n	Hydrolyse des hydrazones (15°)	Résidu des solutions éthérées II	Extrait des sol. aqueuses	
				I (riche en cétones)	III (pauvre en cétones)
1	90 cm <sup>3</sup>	15 h	10,69 g	0,07 h	2,24 g
2	200	15	24,30	0,11	0,385
			<u>34,99</u>		
3	430	15	33,06	0,12	0,25
				<u>0,30</u>	<u>0,875</u>
4	450	15	0,380	0,1310	0,2840
			<u>38,44</u>		

Recherche des hormones sexuelles dans les extraits cétoniques  
0,1310 g et 0,2840 g (test physiologique) — Résultat négatif.

*Extraction des cétones de l'extrait de substances acylables par le réactif T de Girard*



4) *Extraction des alcools de l'extrait impur de substances acylables privé de cétones.*

Après les réactions avec le réactif T nous avons à notre disposition 33,06 g de substances acylables impures. Nous avons éliminé les substances basiques, par agitation dans l'éther avec HCl dilué. Après évaporation du solvant on a soumis le résidu aux réactions habituelles, et on a obtenu les résultats suivants:

Extrait avant l'addition de $\text{KHCO}_3$ .....	A = 5,90 g
Extrait après l'addition de $\text{KHCO}_3$ .....	B = 11,57
Extrait alcoolique après addition de $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ...	C = 15,45
Extrait alcoolique après addition de NaOH ...	D = 0,025
	32,94

La fraction A ne contient pas de substances acylables. B ne contient pas non plus de substances acylables: soumis à l'alcoololyse avec 60 cm<sup>3</sup> de méthanol absolu à 1% de HCl l'extrait est demeuré inchangé.

Soumis de nouveau à l'estérification bétaïnique et saponification, B a donné les résultats suivants:

Extrait avant l'addition de $\text{KHCO}_3$ .....	A' = 10,99 g
Extrait après l'addition de $\text{KHCO}_3$ .....	B' = 0,25
Extrait alcoolique après addition de $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ...	C' = 0,37
Extrait alcoolique après addition de NaOH ...	D' = 0,03
	11,64

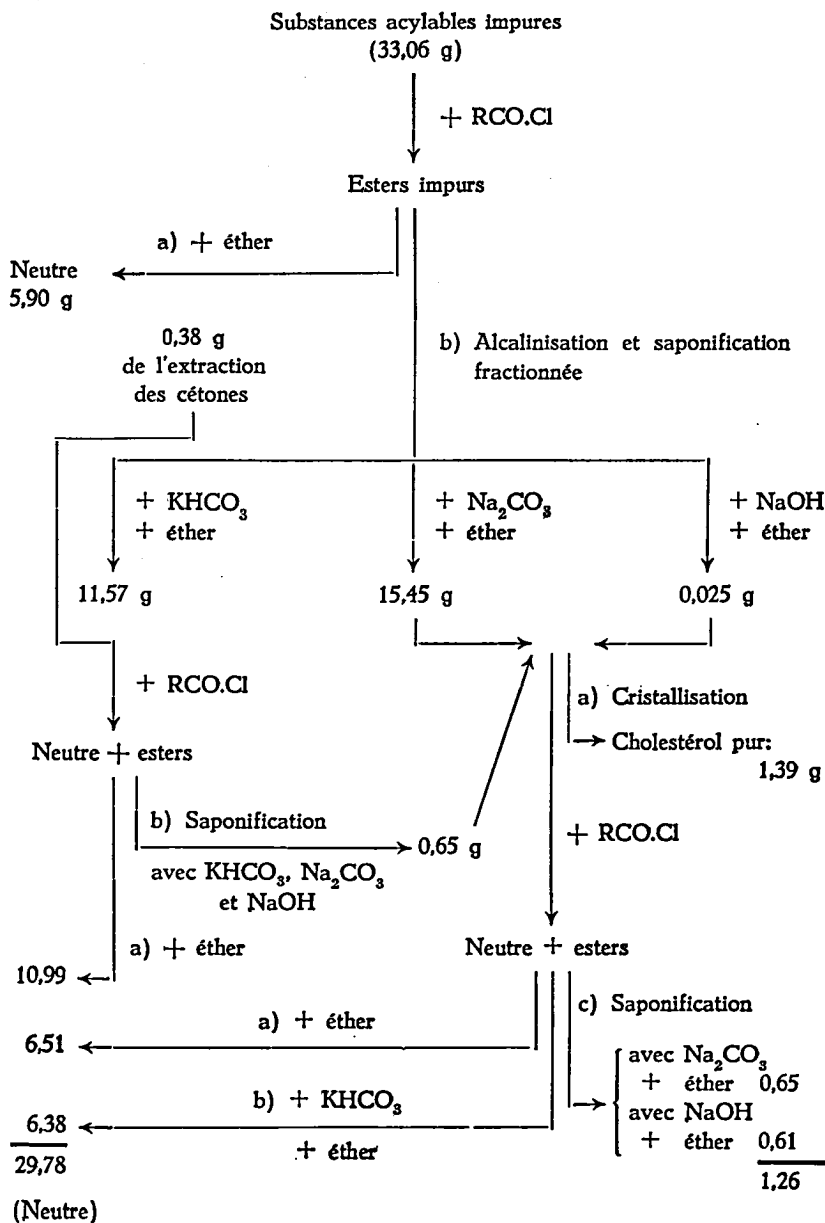
Les fractions C, D, B', C' et D' ont été réunies (16,13 g) et on a séparé encore (v. page 57) 1,39 g de cholestérol. L'estérification bétaïnique des 14,51 g restants, pauvres en cholestérol, a donné les résultats suivants:

Extrait	A''	6,51 g
	B''	6,38
	C''	0,65
	D''	0,61
		14,15

En conclusion, à partir de 298,4 g d'extrait de rate de porc on a obtenu:

Cholestérol pur .....	20,32 g	(6,81 %)
Fractions cétoniques physiol. inactives ...	0,415	(0,14 %)
Fractions alcooliques restantes .....	1,26	(0,42 %)
Partie inattaquée .....	243,9	
	<hr/>	
	265,9	

*Extraction des alcools de l'extrait impur de substances acylables  
(privé de cétones et de la plus grande partie du cholestérol)*



Les microanalyses ont été exécutées dans le Microlaboratoire de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Zurich, sous la direction de Monsieur *W. Manser*, que je remercie pour l'aide apportée à la réalisation de ce travail.

Je suis très reconnaissant à Messieurs les Dr. *M. Geiger* et Dr. *H. Heusser* dont la collaboration m'a été très précieuse.



## RÉSUMÉ

1 — Nous avons observé l'action du dichlorure de bêtaïne sur les alcools stéarylique, cétylique, tétradécylique, dodécylique et amylique tertiaire et sur le cédrool, le géranol, le linalol et le tocophérol. Comme beaucoup des esters obtenus sont très hygroscopiques, nous avons préparé les picrates respectifs.

2 — Nous avons transformé les alcools aliphatiques supérieurs (cétylique, tétradécylique et dodécylique) dans les amines respectives (en passant par les bromures d'alcyle et les alcoylphthalimides). Les techniques utilisées ont été améliorées de façon à obtenir, dans tous les cas, des rendements supérieurs à 70 %. Nous avons enfin observé l'action du dichlorure de bêtaïne sur les amines acycliques saturées supérieures (stéarylique, cétylique, tétradécylique et dodécylique).

3 — Comme les esters bêtaïniques obtenus sont insolubles dans l'éther, nous avons utilisé le dichlorure de bêtaïne dans l'extraction des alcools solubles dans l'éther (par estérification bêtaïnique et saponification fractionnée des esters). Nous avons employé des solutions aqueuses de bicarbonate, de carbonate et d'hydroxyde alcalins qui saponifient vite respectivement les esters des phénols, des alcools primaires et secondaires et des alcools tertiaires. Les extractions ont été pratiquement totales même si la quantité d'alcool à extraire était très réduite.

4 — La méthode a été appliquée à quelques extraits végétaux et animaux (fraction «élémol» d'une huile d'élémi, huile de foie de morue, extrait de testicules de porc et extrait de rate de porc).

5 — Nous avons utilisé l'extrait acylable de rate de porc pour l'extraction des cétones avec le réactif T de Girard, que nous avons préparé en transformant directement le chlorhydrate de bêtaïne en ester éthylique et en faisant réagir l'hydrate d'hydrazine sur cet ester.

**Curriculum vitae de Rodrigo C. Gonçalves, fils du Colonel Francisco Gonçalves, né à Abrantes (Portugal) le 6 Février 1904.**

Après avoir terminé le cours complémentaire de sciences des lycées portugais, j'ai été admis à la Faculté des Sciences de Lisbonne et j'ai obtenu, en 1928, la licence ès sciences physico-chimiques.

En 1929 j'ai passé l'examen d'admission à l'Ecole Normale Supérieure de Lisbonne et j'ai suivi le cours pédagogique pour l'enseignement secondaire. En Juillet 1931 j'ai passé l'examen d'Etat correspondant, et à la fin de la même année, j'ai été nommé professeur titulaire de physique et chimie, du lycée de Castelo Branco.

En 1932 j'ai été nommé assistant extraordinaire de chimie de la Faculté des Sciences de Lisbonne. En 1934, après concours, j'ai été intégré dans le cadre des assistants de chimie de la même Faculté et j'ai abandonné l'enseignement secondaire.

À l'Institut Supérieur Technique de Lisbonne j'ai suivi le cours d'ingénieur chimiste industriel et j'ai reçu à la fin de mes études (1936), les prix Wagner et Bandeira de Melo.

En 1933 j'ai été élu premier secrétaire de la section de Lisbonne de la Société Portugaise de Chimie.

À la Faculté des Sciences de Lisbonne, après quelques années d'assistant, j'ai été chargé du cours d'analyse organique. Ayant besoin de me spécialiser dans la chimie organique, j'ai été autorisé à fréquenter les laboratoires de Chimie organique de l'E. P. F. de Zurich, sous la direction de Monsieur le Professeur L. Ruzicka. Mon travail de doctorat, préparé à l'E. P. F., à partir du premier semestre de l'année scolaire 1943-1944, a été terminé dans le deuxième semestre de 1945-1946, après une interruption forcée pendant le premier semestre de 1944-1945.

Zurich, le 30 Juin 1947.

*Rodrigo Gonçalves*