

124. Réaction entre l'acétyl-acétanilide et les amines primaires

par F. Leuthardt et R. Brunner.

(10 IV 47)

La théorie de *Krebs*¹⁾ sur la synthèse de l'urée admet la formation de la citrulline comme produit intermédiaire de la synthèse de l'arginine à partir de l'ornithine. Pour expliquer la formation du groupement carbamidique de la citrulline, *Krebs*¹⁾ admet que, par fixation d'une molécule d'acide carbonique au groupe δ -amino de l'ornithine, il se forme tout d'abord l'acide carboxy-aminé de *Siegfried*. Cet acide se transformerait ensuite en citrulline par fixation d'une molécule d' NH_3 . Or, la formation d'un acide carboxy-aminé exige un groupe amino non ionisé (*Faurholt*²⁾, *Meldrum* et *Raughton*³⁾). Les constantes de dissociation des deux groupes aminés de l'ornithine sont les suivantes: Groupe α -amino: $p_{K_s}' = 8,69$, groupe δ -amino: $p_{K_s}' = 10,76$ (*Batchelder* et *Schmidt*⁴⁾). Le groupe δ -amino est donc complètement ionisé au p_H physiologique d'environ 7,4. Par conséquent, le mécanisme de réaction postulé par *Krebs*¹⁾, fixation successive de CO_2 et d' NH_3 , paraît peu probable.

Leuthardt et *Glasson*⁵⁾ ont constaté une influence spécifique du pyruvate sur la synthèse de l'urée. En outre, la vitesse de synthèse dépend de la concentration du milieu en hydrogénocarbonate (*Krebs* et *Henseleit*⁶⁾). Le pyruvate peut compenser un manque d'hydrogénocarbonate; les effets du pyruvate et de l'hydrogénocarbonate sont additifs. En outre, *Leuthardt* et *Glasson*⁷⁾ ont montré que la synthèse de l'urée peut être accélérée de façon spécifique par l'aneurine, chez le rat carencé en vitamine B_1 .

En tenant compte de ces résultats, ils ont envisagé la possibilité que le premier pas dans la fixation du CO_2 pour la synthèse de l'urée consiste en une carboxylation de l'acide pyruvique en acide oxalyl-acétique (réaction dite de *Wood* et *Werkman*). Selon les recherches de *Krebs* et *Eggleston*⁸⁾, cette réaction dépend de la présence d'aneurine (expériences sur le foie de pigeon).

Pour expliquer la formation du dérivé carbaminylé, de l'ornithine, *Leuthardt* et *Glasson*⁷⁾ ont émis l'hypothèse que le groupe

1) H. A. Krebs et K. Henseleit, Z. physiol. Ch. **210**, 33 (1932).

2) C. Faurholt, J. Chim. phys. **21**, 400 (1924).

3) N. U. Meldrum et F. J. W. Raughton, J. Physiol. **80**, 143 (1934).

4) A. C. Batchelder et C. L. A. Schmidt, J. Phys. Chem. **44**, 893 (1940).

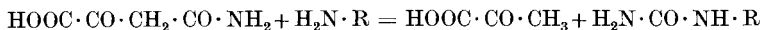
5) F. Leuthardt et B. Glasson, Helv. physiol. acta **2**, 549 (1944).

6) H. A. Krebs et K. Henseleit, Z. physiol. Ch. **210**, 33 (1933).

7) F. Leuthardt et B. Glasson, Helv. **25**, 630 (1942); Helv. physiol. acta **2**, 549 (1944).

8) H. A. Krebs et L. V. Eggleston, Biochem. J. **34**, 1383 (1940).

carboxyle «labile» de l'acide oxalyl-acétique fixe une molécule d'ammoniac et que cette amide d'acide β -cétonique peut réagir avec le groupe amino de l'ornithine en formant un groupe carbamidique:

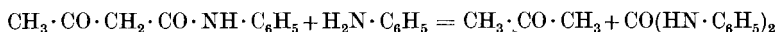


où



Autrement dit, ils admettent un transfert du groupe carbaminyne. Cette réaction est hypothétique. Le produit intermédiaire, la mono-amide de l'acide oxalyl-acétique, ne paraît pas avoir été préparé jusqu'à maintenant. Il semble s'agir d'une substance peu stable. *Wislicenus* et *Sattler*¹⁾ ont essayé d'obtenir l'ester en faisant réagir l'ester oxalique avec l'acétamide, sans arriver à un résultat. Par contre, ils ont préparé l'ester éthylique de l'anilide correspondante. Ce corps est aussi très instable. La réaction admise entre l'amide d'un acide β -cétonique et un groupe amino étant purement hypothétique, il faut d'abord établir si une telle réaction est possible. Dans ce but, nous avons cherché une réaction modèle.

Pour pouvoir se fixer sur un groupe amino, le groupe carbaminyne en position β par rapport à un groupe cétonique doit avoir un «potentiel de groupe» suffisamment élevé. (Définition de la notion de «potentiel de groupe» voir *Lipmann*²⁾). Une réaction observée par *Knorr*³⁾ peut servir de modèle: En chauffant de l'acétyl-acétanilide en présence d'aniline, on obtient de la carbanilide. *Knorr*³⁾ formule la réaction de la manière suivante:



Elle est donc tout à fait analogue au déplacement du groupe carbaminyne admis par *Leuthardt* et *Glasson*⁴⁾. Il semble que cette réaction n'a jamais été étudiée de près, ce qui nous a amené à doser le rendement en acétone et diphénylurée. Si l'on chauffe l'acétyl-acétanilide dans l'aniline en excès, au bain de sable, on obtient un rendement presque théorique en dérivé d'urée et en acétone. Ce dernier corps a été dosé comme complexe de sulfate de mercure(II), tandis que la diphénylurée était pesée directement (méthodes, voir partie expérimentale).

Si l'on chauffe l'acétyl-acétanilide avec d'autres amines, on s'attend à la formation de dérivés mixtes d'urée. Mais on obtient exclusivement ou de préférence les combinaisons symétriques. L'aniline est remplacée au cours de la réaction, par la base qui se trouve en excès. *Dixon*⁵⁾ a fait des observations semblables, en chauffant du

¹⁾ *W. Wislicenus* et *W. Sattler*, B. **24**, 1245 (1891).

²⁾ *F. Lipmann*, *Advances Enzymol.* **1**, 99 (1941).

³⁾ *L. Knorr*, A. **236**, 69 (1886).

⁴⁾ *F. Leuthardt* et *B. Glasson*, *Helv.* **25**, 630 (1942); *Helv. physiol. acta* **2**, 549 (1944).

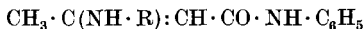
⁵⁾ *A. E. Dixon*, *Soc.* **67**, 562 (1895); **79**, 102 (1901).

phényluréthane avec des amines aromatiques primaires (o- et p-toluidine, α -naphthylamine). A côté des dérivés asymétriques attendus, il se forma dans les expériences de *Dixon*¹⁾ les produits symétriques, disubstitués.

A part l'aniline, nous nous sommes servis des bases suivantes: α -naphthylamine, β -naphthylamine, o-toluidine, p-toluidine et dodécylamine. Avec les naphthylamines, nous avons obtenu les dérivés symétriques disubstitués de l'urée. Dans les mêmes conditions, il se forma avec l'o-toluidine et la p-toluidine des produits dont la teneur en azote correspond exactement à celle des N-phényl-N-tolyl-carbamides. Par contre, le point de fusion est beaucoup plus élevé que celui des phényl-tolyl-carbamides synthétisées. Si la phényl-o-tolyl-carbamide est chauffée avec un excès d'o-toluidine sur un bain de sable, on obtient un produit, dont le point de fusion, après deux recristallisations dans l'alcool, est aussi plus élevé. D'après la teneur en azote, on peut conclure que le reste phényl a été partiellement échangé contre le reste tolyl. Les différents corps obtenus avec la toluidine ne sont évidemment pas tout à fait purs, ce sont probablement des mélanges de divers produits substitués, éventuellement des produits de décomposition, qui sont difficilement séparables par cristallisation. Nous n'avons pas essayé de les obtenir à l'état pur.

Finalement, nous avons obtenu la di-dodécylcarbamide symétrique, en chauffant l'acétyl-acétanilide avec de la n-dodécylamine. Dans quelques expériences avec l' α -naphthylamine et l'o-toluidine, nous avons dosé l'acétone formée pendant la réaction. Le rendement est plus faible qu'avec l'aniline.

Si l'on fait les expériences à la température du bain-marie, la réaction entre l'acétyl-acétanilide et les bases est différente. Il n'y a pas formation d'acétone, par contre une molécule d'amine est fixée par le groupe cétonique de l'acétyl-acétanilide. La formule générale de ces combinaisons est la suivante:



La réaction est analogue à celle décrite par *Knorr*²⁾ entre l'acétyl-acétanilide et l'ammoniac, qui fournit l'anilide de l'acide β -amino-crotonique.

*Gibson*³⁾ et ses collaborateurs ont obtenu des produits similaires en chauffant de l'ester acétyl-acétique avec l' α -naphthylamine. A partir de l'acétyl-acétanilide et de l' α -naphthylamine, nous avons obtenu la β -1-naphthylamino-crotonanilide ($\text{R} = \text{C}_{10}\text{H}_7$, dans la formule ci-dessus), inconnue jusqu'ici. Par dissolution dans l'alcool acidifié avec

¹⁾ *A. E. Dixon*, Soc. **67**, 562 (1895); **79**, 102 (1901).

²⁾ *L. Knorr*, B. **25**, 776 (1892).

³⁾ *Ch. H. Gibson*, *K. V. Haribaran*, *K. N. Mescou* et *J. L. Simonsen*, Soc. **1926**, II, 2247.

HCl dil., cette combinaison forme un chlorhydrate bien cristallisé. Ce sel paraît être très instable, les cristaux se colorent en bleuâtre. Nous ne l'avons pas étudié de près.

Dans des conditions d'expérience correspondantes, nous n'avons pas réussi à obtenir un produit défini à partir de la β -naphthylamine et l'acétyl-acétanilide. Probablement y a-t-il échange d'une partie de l'aniline avec de la β -naphthylamine. Selon les résultats d'analyses, le corps formé, cristallisé, consiste pour la plus grande partie en β -2-naphthylamino-crotonanilide, mélangée avec la β -2-naphthylamino-crotonone-2-naphthylamide. Nous n'avons pas essayé de séparer les deux corps.

Partie expérimentale.

L'acétyl-acétanilide a été préparée à partir de l'ester acétylacétique et l'aniline d'après Knorr et Reuter¹⁾.

Nous avons fait réagir de l'acétyl-acétanilide avec des amines sur une plaque chauffante électrique. Les substances étaient placées dans un petit ballon à col rodé, qui était muni d'un réfrigérant à reflux.

1. Réaction de l'acétyl-acétanilide avec l'aniline.

Nous avons obtenu une solution de carbanilide dans un excès d'aniline, qui se prenait en masse par refroidissement. Après traitement de ce mélange solide avec de l'acide chlorhydrique dilué, une substance brune restait dans le liquide. Après recristallisation dans l'alcool, elle était incolore et avait un point de fusion de 243°.

En répétant l'expérience ci-dessus sans isoler la carbanilide, nous avons introduit quelques cm³ d'eau distillée à travers le réfrigérant. L'acétone, à la surface du mélange de réaction et dont la présence se manifeste par l'odeur, est précipitée avec une solution de p-nitrophényl-hydrazine fortement acidifiée avec de l'acide acétique glacial. Le dérivé jaune qui se forme est ensuite recristallisé dans l'acétate d'éthyle. Point de fusion 243°, non modifié par addition du corps pur, préparé à partir de l'acétone.

2. Réaction de l'acétyl-acétanilide avec les naphthylamines.

2,5 gr. d' α -naphthylamine ou de β -naphthylamine sont chauffés avec 1,8 gr. d'acétyl-acétanilide à reflux, comme décrit plus haut. Les deux mélanges se colorent fortement et, après refroidissement, on peut constater l'odeur de l'acétone formée. Les mélanges solides sont ensuite traités par l'acide chlorhydrique dilué. L'excès des amines est ainsi séparé des produits de réaction. Ces derniers sont recristallisés dans la pyridine à laquelle est ajouté de l'alcool jusqu'à formation d'un trouble persistant à chaud. Après refroidissement, nous avons les dérivés suivants:

Dérivé de l' α -naphthylamine: 1,4 gr. p. de f. 280°

Dérivé de la β -naphthylamine: 0,6 gr. p. de f. 295°.

Les deux produits forment des aiguilles brillantes comme de la soie, incolores et qui se décomposent au p. de f.

$C_{21}H_{16}ON_2$	Calculé C	80,71	H	5,16	N	8,97%
Dérivé de l' α -naphthylamine:	Trouvé „	80,58	„	5,04	„	9,07%
Dérivé de la β -naphthylamine:	Trouvé „	80,47	„	5,10	„	8,98%

3. Réaction de l'o- et de la p-toluidine avec l'acétyl-acétanilide.

On chauffe 1,8 gr. d'acétyl-acétanilide avec 1,5 gr. d'o- ou 1,5 gr. de p-toluidine. Le ballon, dans lequel la réaction a lieu est placé dans un bain de sable, qui se trouve

¹⁾ L. Knorr et B. Reuter, B. 27, 1169 (1894).

sur une plaque chauffante. Nous chauffons jusqu'à ce que la masse se solidifie. Après refroidissement, les bases en excès sont séparées du produit de réaction solide, par traitement avec HCl dilué. Le dérivé de l'o-toluidine est recristallisé 3 fois dans l'alcool. Quantité obtenue: 0,9 gr., p. de f. 245°.

Le dérivé de la p-toluidine est recristallisé 2 fois dans l'alcool. Nous obtenons 0,8 gr. d'aiguilles blanches. P. de f. 265°.

Dans l'extrait aqueux du produit de réaction, la présence d'aniline est constatée par la réaction au chlorure de chaux.

$C_{14}H_{14}ON_2$	Calculé C 74,29	H 6,24	N 12,39%
Dérivé de l'o-toluidine: Trouvé	„ 74,68; 74,27	„ 6,60; 6,52	„ 12,36; 12,13%
Dérivé de la p-toluidine: Trouvé	„ 74,74	„ 6,73	„ 12,39%

Les p. de f. indiqués dans la littérature (*Mehner*¹⁾, *Paal et Vanvolxem*²⁾, *Dixon*³⁾) pour les phényl-tolyl-carbamides correspondantes sont resp. de 196° et 213°. *Manuelli et Comanducci*⁴⁾ en chauffant du phényluréthane avec de la p-toluidine ont obtenu une substance dont le p. de f. était de 259—260°. *Dixon*³⁾ ayant répété l'expérience est de l'avis que ce produit est de la di-p-tolylurée symétrique. Pour expliquer ce p. de f. élevé du corps préparé par *Manuelli et Comanducci*, *Dixon*³⁾ discute la possibilité d'existence de formes isomères.

Comme les p. de f. des produits formés sont trop élevés, nous avons vérifié, si le produit synthétique chauffé avec un excès d'o-toluidine subit une transformation. 0,5 gr. de phényl-o-tolyl-carbamide (obtenue en mélangeant des quantités équimolaires de phénylisocyanate et d'o-toluidine en solution benzénique, p. de f. 204°) sont chauffés avec 2,5 gr. d'o-toluidine pendant 2 1/2 heures. Après refroidissement, nous obtenons un produit solide qui est lavé à l'alcool et recristallisé dans un mélange pyridine-alcool. Le produit est peu soluble dans l'éther, le benzène et l'alcool. Il est recristallisé 2 fois dans un grand volume d'alcool. P. de f. 252°.

$C_{15}H_{16}ON_2$	Calculé C 74,33	H 7,49	N 11,57%
Trouvé	„ 75,96	„ 6,74	„ 11,98%

Après une troisième recristallisation N = 11,57%.

Phényl-o-tolylcarbamide, voir plus haut.

5. Réaction de l'acétyl-acétanilide avec la dodécylamine.

0,7 gr. d'acétyl-acétanilide et 1,0 gr. de dodécylamine sont chauffés sur la plaque chauffante pendant 9 heures et demie. Dans un ballon jaugé muni d'un petit réfrigérant à reflux, le mélange liquide se colore en brun intense. Une odeur d'acétone se fait sentir. Après refroidissement, le mélange solide est dissous dans l'alcool chaud. Par refroidissement, il y a formation de cristaux qui sont filtrés et recristallisés dans l'alcool. Le filtrat est dilué avec son volume d'eau. Il se forme un précipité foncé et résineux qui ne peut pas être purifié. Il est jeté (environ 60 mgr.). Le produit resté sur le filtre est recristallisé encore 3 fois dans l'alcool à 96% et une fois dans l'alcool absolu.

P. de f. 105,5°. La substance reste jaunâtre.

$C_{25}H_{32}ON_2$	Calculé C 75,7	H 13,2	N 7,1%
Trouvé	„ 76,62	„ 12,59	„ 7,26; 7,13%

6. Dosages de l'acétone.

Nous faisons réagir les substances dans un ballon à col rodé, sur une plaque chauffante. La réaction terminée, nous ajoutons 200 cm³ d'eau distillée. Cette première distillation à température peu élevée est nécessaire pour éviter la décomposition d'un excès éventuel de l'acétyl-acétanilide. Ensuite, nous distillons environ 170 cm³ dans le vide.

¹⁾ H. Mehner, J. pr. [2] **65**, 440 (1902).

²⁾ C. Paal et L. Vanvolxem, B. **27**, 2426 (1894).

³⁾ A. E. Dixon, Soc. **67**, 562 (1895); **79**, 102 (1901).

⁴⁾ C. Manuelli et E. Comanducci, G. **29**, II, 142 (1899).

Le distillat passe dans un récipient refroidi avec de la glace et est ensuite acidifié avec 2 cm³ d'H₂SO₄ conc. Après redistillation à pression ordinaire, l'acétone est précipitée sous forme d'un complexe mercurique selon *Denigès*¹⁾, et pesée.

La précipitation se fait dans un Erlenmeyer de 500 cm³, dans lequel nous mettons: 10 cm³ d'H₂SO₄ à 50%, 35 cm³ de HgSO₄ à 10% et 125 cm³ de la solution à examiner. Le ballon est relié à un réfrigérant de *Liebig* ascendant. Le mélange est bouilli pendant 30 minutes. Il se forme un précipité blanc qui s'agglomère en gros cristaux. On filtre à chaud, sur un filtre de verre Iéna, lave avec 200 cm³ d'eau froide, sèche pendant 1 heure à 110° et laisse reposer pendant 1 heure et demie à température ordinaire (pas de dessiccateur!).

Des expériences de contrôle ont montré que 100 mgr. du précipité contiennent en moyenne 4,9 mgr. d'acétone ($\pm 5\%$).

A. Réaction à haute température.

1° 105,1 mgr. d'acétyl-acétanilide avec 1 cm³ d'aniline. Durée 2½ heures. Précipité: 0,1725 gr./125 cm³ solution. Au total 33,8 mgr. d'acétone = 97,7% de la quantité théorique. La quantité de carbanilide brute formée est de 125,9 mgr., correspondant à un rendement de 100%.

2° 102,7 mgr. d'acétyl-acétanilide avec 1 cm³ d'o-toluidine. Durée de la réaction 2½ heures. Précipité: 0,1125 gr./125 cm³. Au total, 22,0 mgr. d'acétone = 65,3% de la quantité théorique.

3° 100,0 mgr. d'acétyl-acétanilide avec 796,5 mgr. d' α -naphthylamine. Durée de la réaction: 2½ heures. Précipité: 0,0956 gr./125 cm³. Au total 18,4 mgr. d'acétone = 55,9% de la quantité théorique.

Nous avons étudié de la même manière la décomposition de la β -1-naphthylamino-crotonanilide chauffée avec un excès d' α -naphthylamine sur bain de sable.

4° 200,9 mgr. de β -1-naphthylamino-crotonanilide avec 251,3 mgr. d' α -naphthylamine. Durée de la réaction 2½ heures. Précipité: 109,6 mgr./125 cm³. Au total 21,2 mgr. d'acétone = 55,2% de la quantité théorique.

Comme contrôle, nous avons soumis 201,5 mgr. de β -1-naphthylamino-crotonanilide à une distillation avec 200 cm³ d'eau. Aucune précipitation ne put être observée.

B. Réactions à la température du bain-marie.

1° Réaction de l'acétyl-acétanilide avec l' α -naphthylamine, avec dosage de l'acétone formée. 544,3 mgr. d'acétyl-acétanilide avec 419,6 mgr. d' α -naphthylamine au bain-marie bouillant. Durée de la réaction: 3 heures, jusqu'à solidification. Léger trouble, pas de précipité.

Comme contrôle, nous avons soumis séparément de l'aniline seule et de l'acétyl-acétanilide seule à la même distillation. Aucun précipité ne fut obtenu dans ces conditions d'expérience.

7. Réaction de l'acétyl-acétanilide avec l' α -naphthylamine à 100°.

1,4 gr. d' α -naphthylamine et 1,8 gr. d'acétyl-acétanilide sont chauffés pendant 6 heures au bain-marie bouillant, dans une grande éprouvette ouverte. Après environ 2 heures, la masse fondue se solidifie. Elle est dissoute dans de l'alcool à 96%. Au refroidissement, il se forme des cristaux bruns. P. de f. 187°. Ils sont purifiés par recristallisation dans un mélange benzène-pyridine.

C ₂₀ H ₁₈ ON ₂	Calculé	C 79,43	H 6,00	N 9,27%
	Trouvé	„ 79,43	„ 6,03	„ 9,27%

Nous avons fait réagir la substance avec la p-nitrophényl-hydrazine, en solution alcoolique, fortement acidifiée par HCl 1:2. Nous obtenons un précipité jaune, soluble

¹⁾ *M. G. Denigès*, C. r. **126**, 1898 et **127**, 963 (1898); voir aussi *D. D. Van Slyke*, J. Biol. Chem. **32**, 480 (1917).

dans l'acétate d'éthyle. Par addition d'éther de pétrole, nous obtenons de longues aiguilles oranges, p. de f. 201°. Le p. de f. du dérivé correspondant, obtenu à partir d'acétyl-acétanilide est de 204°.

$C_{16}H_{16}O_3N_4$	Calculé C 61,53	H 5,16	N 17,94%
	Trouvé ,, 61,42	,, 5,14	,, 17,54%

Le produit est donc instable en solution acide et donne l'hydrazone de l'acétyl-acétanilide. Lorsqu'on dissout la substance dans l'alcool chaud acidulé avec HCl et qu'on laisse refroidir, on obtient de grandes aiguilles blanches qui réagissent avec $AgNO_3$. Une analyse donne les teneurs suivantes: 7,87% N et 22,20% Cl.

8. Réaction de l'acétyl-acétanilide avec la β -naphthylamine à 100°.

5,4 gr. d'acétyl-acétanilide et 4,2 gr. de β -naphthylamine sont chauffés pendant 17 heures au bain-marie, dans une éprouvette ouverte. La masse se solidifie pendant ce temps. Elle est recristallisée dans 15 cm³ de pyridine + 20 cm³ d'alcool + 1,5 cm³ d'eau. Quantité obtenue: 1,3 gr.

Le produit est recristallisé encore 2 fois de la même façon et ensuite lavé à l'alcool et à l'eau, jusqu'à disparition de l'odeur de pyridine. Les cristaux sont jaunâtres. P. de f. 207—208°.

$C_{24}H_{20}ON_2(CH_3 \cdot C(NH \cdot C_{10}H_7) : CH \cdot CO \cdot NH \cdot C_{10}H_7)$	Calculé C 81,7	H 5,72	N 7,96%
$C_{20}H_{10}ON_2(CH_3 \cdot C(NH \cdot C_{10}H_7) : CH \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5)$	Calculé ,, 79,4	,, 6,00	N 9,27%
	Trouvé ,, 80,71	,, 5,74	,, 8,24%

Institut de chimie physiologique de l'Université de Genève.

125. Sur une réaction entre la citrulline et certains acides α -aminés

par F. Leuthardt et R. Brunner.

(10 IV 47)

On obtient facilement des uréido-acides en chauffant un acide aminé en présence d'urée¹). Nous nous sommes demandé s'il n'était pas possible d'introduire le reste carbaminyle dans un acide aminé en le chauffant en présence d'un uréido-acide.

Nous avons donc fait réagir en solution aqueuse de la *d*-citrulline avec les amino-acides suivants: *d,l*-phénylalanine, *l*-leucine et tyrosine. Si la solution acidifiée est soumise à l'extraction par l'éther dans l'appareil de *Kutscher-Steucl*, la citrulline non transformée n'est pas extraite, parce qu'elle se trouve sous forme de sel, tandis que l'uréido-acide formé passe dans l'éther.

Nous avons trouvé que les uréido-dérivés de la *l*-leucine et de la *d,l*-phénylalanine peuvent être obtenus par cette réaction, bien qu'avec des rendements assez faibles. Au cours de cette réaction, il y a probablement formation d'ornithine, mais nous n'avons pas essayé d'isoler ce corps.

La tyrosine n'a pas réagi dans les mêmes conditions d'expérience, ce qui s'explique peut-être par sa faible solubilité dans l'eau.

¹) *E. Baumann* et *F. Hoppe-Seyler*, B. **7**, 34 (1874); *F. Lippich*, B. **39**, 2953, 2974 (1906); *H. D. Dakin*, J. Biol. Chem. **8**, 25 (1910/11); *W. Wieland*, Bioch. Z. **38**, 385 (1912).