

FACULTAD DE MEDICINA
BIBLIOTECA

PHARMACIE

COLEGIO CIVIL
PREPARATORIA No. 2



BIBLIOTECA

BIBLIOTECA
FAC. DE MED. U. V. N. L.

TRAITÉ DE PHARMACIE

THÉORIQUE ET PRATIQUE

MÉDICAMENTS FOURNIS PAR LES VÉGÉTAUX

(Suite)

ALCALOÏDES NATURELS OU ALCALIS VÉGÉTAUX



La découverte des alcalis végétaux ou alcaloïdes naturels a pris naissance et s'est complétée, dès les premières années de ce siècle, dans les laboratoires des pharmaciens de l'Europe. La production de quelques alcaloïdes artificiels et la recherche heureuse de leur véritable constitution ont détourné les chimistes de l'étude des alcalis naturels : cette branche de la science, ainsi que le dit justement M. Berthelot, après avoir pris un développement subit, est demeurée stationnaire depuis près de quarante années. Si cette glorieuse conquête de la chimie pharmaceutique n'a pas progressé, au point de vue théorique et synthétique, autant que ses débuts permettaient de l'espérer, il faut moins s'en prendre au défaut de zèle des savants qu'à l'extrême difficulté du sujet, et il serait peu équitable de méconnaître les éminents services rendus à la science par ceux qui les premiers ont révélé les propriétés basiques que possèdent plusieurs principes immédiats doués d'une haute importance.

Du reste, c'est surtout au point de vue de la thérapeutique qu'il faut se placer pour apprécier cette découverte et pour juger l'influence qu'elle a exercée sur la précision des recherches physiologiques modernes. On peut dire aujourd'hui, sans être taxé d'exa-

gération, que les travaux de Sertürner, de Desrone, de Pelletier, de Caventou, de Robiquet, etc., ont réalisé le rêve des anciens iatrochimistes : tirer des médicaments et isoler, sous une forme concrète (*quintessence*), les corps auxquels les qualités de l'ensemble doivent être légitimement attribuées.

Bien que Desrosne, vers 1803, ait extrait à l'état cristallin une des bases de l'opium (*Narcotine*), et qu'il ait émis certaines idées vagues sur la propriété qu'elle possède de se combiner aux acides, il est juste de considérer Sertürner, pharmacien allemand, comme le véritable auteur de la découverte des alcalis végétaux. Son premier travail sur l'alcaloïde principal de l'opium (*Morphine*) remonte à 1805; mais c'est seulement en 1817 que, dans un mémoire étendu, il démontre à la fois que la morphine est le principe actif dominant de l'opium, et qu'elle se combine aux acides pour former des sels définis à la manière des hydrates alcalins et de l'ammoniaque.

Cette idée de Sertürner, fort originale pour l'époque où elle fut conçue, ne s'imposa pas sans quelques résistances, qui tombèrent bientôt devant l'évidence, et elle devint un guide précieux pour les chimistes de ce temps, lesquels soumièrent à leurs investigations la plupart des matières végétales douées de quelque activité. A leur tête il convient de citer Pelletier et Caventou, qui, par la découverte de la quinine, de la cinchonine, de la strychnine et de la brucine, ont illustré la pharmacie française et ont le plus contribué par l'éclat de leurs travaux à développer et à mettre en lumière la fécondité des principes posés par Sertürner.

La composition des alcaloïdes végétaux a été fixée par les travaux de Pelletier, de Dumas, de Regnault, de Liebig, de Laurent et Gerhardt, de Strecker et de Pasteur. Quant à la production artificielle des alcaloïdes thérapeutiques, elle n'a point encore été réalisée, mais un grand nombre d'alcaloïdes organiques, doués d'une constitution analogue, ont été produits depuis les travaux de Wöhler et de Fritsche (1840); et dans cette direction si intéressante pour la chimie pure, les noms de Zinin, de Fownes, de Wurtz et d'Hofmann doivent être placés au premier rang.

Les alcaloïdes tirés des végétaux, les seuls dont nous ayons à nous occuper, sont les uns solides et fixes, les autres liquides et volatils; ceux qui offrent le premier état sont généralement cristallisables et incolores, ils renferment dans leur constitution quatre éléments : le carbone, l'hydrogène, l'azote et l'oxygène. Les seuls alcaloïdes liquides et volatils intéressants pour la pharmacologie sont : la *nicotine* et la *conicine*; ils se distinguent des alcaloïdes solides non-

seulement par leur état, mais par leur composition, dont trois éléments, le carbone, l'hydrogène et l'azote, font partie. L'ensemble de leurs propriétés physiques les sépare nettement des bases organiques fixes, auxquelles les caractères suivants s'appliquent plus spécialement. (Voy. *Tabac, Ciguë*.) Il importe de remarquer que les alcaloïdes ne possèdent presque jamais une fixité absolue et que, dans certaines conditions, plusieurs bases végétales solides et oxygénées peuvent être volatilisées et ne subissent qu'une décomposition limitée.

Les alcaloïdes solides sont pour la plupart extrêmement peu solubles dans l'eau, ils se dissolvent, au contraire, en quantité plus ou moins considérable dans l'alcool, et surtout dans l'alcool bouillant. A l'état solide, les uns se dissolvent dans l'éther pur, les autres sont insolubles dans ce véhicule : cette différence de solubilité dans l'éther est souvent utilisée comme caractère spécifique, et mieux encore comme moyen de séparation des alcaloïdes.

Lorsque les alcaloïdes fixes sont mis en liberté au sein d'un liquide, dans certaines conditions particulières, il peut arriver que pendant un temps plus ou moins long ils restent à l'état amorphe ou liquide, bien que l'état solide et cristallin soit la condition d'équilibre normal de leurs éléments constitutifs. M. Stas a constaté que dans ces circonstances la plupart des alcaloïdes qui, solides et cristallisés, sont insolubles dans l'éther, acquièrent la propriété de s'y dissoudre en proportion plus ou moins grande. C'est sur cette fine et importante observation qu'est fondée la méthode analytique introduite par M. Stas dans la toxicologie, et qui constitue le plus sérieux progrès accompli depuis bien des années dans cette branche des sciences médicales.

Le chloroforme dissout un grand nombre d'alcaloïdes, et n'exerce pas d'action dissolvante sur plusieurs autres; il peut donc, comme l'éther sulfurique, servir soit à caractériser quelques espèces, soit à les isoler lorsqu'elles se trouvent réunies dans un mélange. La plupart des bases végétales sont solubles dans la *glycérine* hydratée, laquelle les dissout généralement mieux que l'eau, et en quantité plus faible que l'alcool. Un certain nombre d'alcaloïdes se dissolvent dans l'*alcool amylique*, l'*ether acétique*, les *huiles grasses*, la *benzine* et quelques autres *hydrocarbures liquides*, etc.; ces dissolutions ne sont pas utilisées en pharmacie, mais elles offrent de l'intérêt pour l'analyse immédiate et la toxicologie.

Le caractère fondamental des alcaloïdes végétaux est de saturer directement et immédiatement les acides et de former avec eux des sels définis, doués souvent de la propriété de cristalliser. Beaucoup de

ces sels sont solubles dans l'eau, dans l'alcool hydraté ou dans l'alcool absolu, dans la glycérine. Un très-petit nombre se dissout dans l'éther pur; tous sont sensiblement insolubles dans le chloroforme, dans les hydrocarbures, dans les huiles grasses, plusieurs se dissolvent dans l'alcool amylique. Les alcaloïdes cristallisés et anhydres se combinent avec les acides, à la façon de l'ammoniaque (AzH^3), c'est-à-dire que les éléments de l'alcaloïde s'ajoutent à ceux de l'acide, et qu'il n'y a pas d'eau éliminée. Cette importante observation établit une analogie manifeste entre les alcaloïdes naturels et l'ammoniaque; elle montre également la profonde différence qui existe entre ces principes immédiats et les oxydes basiques.

La molécule de la plupart des alcaloïdes naturels est saturée par une molécule d'un acide monobasique; pour un certain nombre de ces bases il n'en est pas ainsi, une molécule d'alcaloïde n'étant saturée que par deux molécules d'acide monobasique: les alcaloïdes qui présentent ce caractère ont été nommés *diacides*.

Boucharlat a découvert que les solutions des alcaloïdes naturels possèdent la propriété de dévier le plan de la lumière polarisée. Leur pouvoir rotatoire moléculaire s'exerce tantôt vers la droite, et les alcaloïdes sont dits *dextrogyres*, tantôt vers la gauche, et les alcaloïdes sont nommés *lévogyres*. Cette action physique s'observe sur les dissolutions des alcaloïdes dans des véhicules neutres (alcool, etc.), et quelquefois elle persiste, sans modification, dans les combinaisons salines; cependant il existe certaines bases dans lesquelles le pouvoir rotatoire moléculaire est atténué, et même interverti, par le seul fait de la saturation par les acides.

Généralement les alcalis solides sont, aux restrictions près exposées plus haut, doués d'une fixité notable; quelques-uns, néanmoins, tels que la cinchonine, possèdent une certaine volatilité. Soumis à l'action d'une température élevée dans un appareil distillatoire, les alcaloïdes se détruisent et abandonnent un résidu d'apparence goudronneuse, quelques gaz se dégagent, et un liquide chargé de produits empyreumatiques et d'ammoniaques simples ou composées se condensent. Si l'on soumet les alcaloïdes à la distillation, après les avoir mélangés avec un grand excès d'hydrate potassique, sodique ou calcique, ils se décomposent en dégageant de nombreuses bases volatiles parmi lesquelles il convient de citer la *méthylamine*, la *dyméthylamine*, la *triméthylamine*, la *quinoléine*, etc.

Les alcaloïdes portés à une haute température en présence de l'air s'enflamment et brûlent en développant une flamme fuligineuse. Le résidu charbonneux finit par s'oxyder complètement sur une lame

de platine, et il ne laisse aucune trace de cendre, si l'on a affaire à un produit pur.

Parmi les réactions des alcaloïdes et de leurs sels, il convient d'en citer quelques-unes qui peuvent servir à signaler leur présence. Une des plus générales consiste dans la propriété, que possèdent les bases naturelles, de former avec le chlorure de platine des sels doubles tantôt insolubles, tantôt solubles et susceptibles de cristalliser. Le *chlorure mercurique* (HgCl) et le *chlorure d'or* (AuCl^3), lorsqu'il n'y a pas de réduction, donnent souvent des combinaisons mixtes du même genre. Tous ces composés manifestent l'analogie qui existe entre les alcaloïdes et l'ammoniaque, et ils se prêtent, grâce à leur facile purification, aux expériences nécessaires pour éclairer la constitution chimique des bases naturelles.

La plupart des alcaloïdes forment avec l'acide gallotannique (*tannin de la noix de galle*) des tannates peu solubles dans l'eau: aussi les sels solubles d'alcaloïdes sont-ils généralement précipités de leur solution aqueuse par l'acide tannique. Cette réaction a été employée pour reconnaître l'existence des alcaloïdes et même pour les isoler; elle manque pourtant de généralité, car les tannates d'alcaloïdes se dissolvent souvent dans les liqueurs faiblement acides ou alcalines. De plus, il ne faut pas oublier que beaucoup de tannates sont facilement dissous par l'alcool, et que la précipitation d'un sel d'alcaloïde par l'acide tannique a rarement lieu au sein d'un liquide alcoolique.

Au contact de l'iode, plusieurs alcaloïdes forment des combinaisons colorées en brun rougeâtre, remarquables par leur faible solubilité dans l'eau. Cette réaction est souvent utilisée pour reconnaître l'existence d'un alcaloïde dans une dissolution. On verse dans la liqueur de la teinture d'iode, et mieux encore une solution d'iode dans l'iodure de potassium, *iodure de potassium iodé* (*Réactif de Boucharlat*). La présence des moindres traces d'alcaloïde, à l'état libre ou salin, se révèle immédiatement par la production d'un composé brun rougeâtre, insoluble dans l'eau, et se réunissant sous la forme d'un dépôt floconneux.

Les alcaloïdes sont également précipités de leurs dissolutions au moyen d'une solution aqueuse d'*iodure de potassium* et de *mercure* (HgI, KI); tous, par l'addition de ce réactif, donnent naissance à un composé blanc jaunâtre, remarquable par son insolubilité dans l'eau. La sensibilité du réactif est telle qu'il permet de déceler la présence de certains alcaloïdes fixes dans des solutions qui en contiennent moins de $\frac{1}{100000}$. Ce sel forme avec les alcaloïdes volatils des combinaisons plus solubles dans l'eau; ce qui le rend peu

propre à révéler leur existence dans une liqueur où ils sont extrêmement dilués.

Nous citerons encore parmi les réactifs généraux des alcaloïdes l'acide phosphomolybdique, auquel M. Sonnenchein a reconnu la propriété de donner des combinaisons douées d'une insolubilité remarquable, lorsqu'il est versé dans la solution aqueuse d'un sel à base organique. Ce réactif est néanmoins inférieur au précédent, parce qu'il précipite plusieurs substances organiques n'appartenant pas au groupe des alcaloïdes, et surtout parce qu'il forme un composé insoluble lorsqu'il est en présence des sels ammoniacaux.

Plusieurs réactions remarquables, outre celles que nous venons de mentionner, sont mises à profit non plus pour caractériser les alcaloïdes en général, mais pour distinguer l'un d'entre eux; nous aurons soin de les faire connaître lorsque nous traiterons de chacune des bases organiques utilisées en pharmacie.

On admet généralement que les alcaloïdes végétaux n'existent pas à l'état de liberté dans les végétaux et qu'ils sont combinés à des acides ou, en d'autres termes, à l'état salin. Le fait est que lorsqu'on traite par des véhicules capables de les dissoudre (eau, alcool, etc.), les tissus qui renferment les alcaloïdes, les latex ou les sucs épaissis qui s'écoulent de ces tissus, on obtient généralement des solutions contenant des sels d'alcaloïdes. Mais cet argument prouve seulement que le liquide a placé les alcaloïdes et les acides de la plante dans des conditions physiques favorables à leur combinaison; or, dans l'hypothèse où les acides existeraient dans un ordre de cellules et les alcaloïdes dans un autre, le résultat serait identiquement le même. Ce genre d'expériences, le seul qui ait été tenté pour arriver à l'opinion généralement adoptée, est donc tout au moins insuffisant. Il en est de même, et à plus forte raison, de la nature des combinaisons que l'on isole d'un végétal au sein duquel une base organique coexiste avec plusieurs acides; les méthodes d'investigation usitées ne permettent sur ce point que des suppositions plus ou moins plausibles, et ne vont jamais jusqu'à une démonstration scientifique. Du reste, c'est un sujet de recherche dans lequel on ne peut arriver à des résultats hors de toute contestation, que lorsqu'on aura fait marcher simultanément l'étude micro-anatomique et l'analyse chimique des organes où ces principes multiples existent ensemble soit à l'état de liberté, soit à l'état de combinaison définie.

Dans l'extraction des alcaloïdes fixes et insolubles dans l'eau, on raisonne comme si les bases organiques étaient à l'état salin. Si les sels sont entièrement solubles dans l'eau, c'est le cas de l'opium,

on épuise la matière première au moyen de l'eau pure; si au contraire ils sont insolubles, on la traite par un acide dilué: l'acide chlorhydrique est celui que l'on choisit de préférence. La solution aqueuse renferme alors l'alcaloïde à l'état de chlorhydrate, et l'on précipite la base organique insoluble dans l'eau, suivant les cas, par l'ammoniaque, par la magnésie, par la chaux, et quelquefois par un carbonate ou même un hydrate alcalin. L'alcaloïde, séparé des liquides qui le baignent, recueilli sur un filtre et séché, est purifié par voie de dissolution dans l'alcool ou dans tout autre véhicule.

La préparation des alcaloïdes notablement solubles dans l'eau présente des difficultés spéciales qui nécessitent l'emploi de méthodes plus ou moins compliquées que nous ferons connaître pour chacun d'eux. L'extraction des alcaloïdes volatils (*conicine*, *nicotine*) consiste d'une façon générale à soumettre la matière végétale, ou un extrait concentré de celle-ci, à la distillation en présence de l'eau chargée d'un grand excès d'hydrate alcalin.

Les bases organiques solides, quelque faible que soit leur solubilité, sont sapides; elles possèdent toutes une saveur amère qui, pour plusieurs, est extrêmement intense; d'autres sont âcres et amères à la fois. Leur action sur l'économie est généralement énergique, souvent dangereuse, et, chez quelques-unes, toxique à des doses extrêmement faibles. Chacun sait que, sauf un petit nombre de cas, les végétaux qui fournissent à la thérapeutique les plus précieuses ressources doivent leur activité à des alcaloïdes. Les bases organiques, par elles-mêmes peu solubles, trouvent les éléments propres à leur dissolution et à leur absorption dans les liquides au contact desquels ils se rencontrent au sein de l'économie. Cependant, pour obtenir plus sûrement et plus rapidement un effet thérapeutique, on préfère l'administration des sels, et particulièrement des sels solubles dans l'eau.

Les médicaments dont nous traiterons dans les chapitres qui vont suivre doivent leurs propriétés aux alcaloïdes naturels dont voici la liste et la composition.

LISTE DES ALCALOÏDES NATURELS EMPLOYÉS EN THÉRAPEUTIQUE.

FAMILLE DES RUBIACÉES.		
Quinine.	$C^{10}H^{24}Az^2O^4$	Pelletier et Caventou.
Quinidine, Quinicine,	(Isomères)	Sertürner, Henry et Belondre, Pasteur.
Cinchonine,	$C^{10}H^{24}Az^2O^2$	Gomez, Pelletier et Caventou.
Cinchonidine, Cinchonidine,	(Isomères)	Sertürner, Henry et Delon Ire, Pasteur.
Aricine ou Cichovatine,	$C^{16}H^{26}Az^2O^8$	Pelletier et Corriol, Mancini, Winckler.
Émétine,	(Form. ?)	Pelletier et Caventou.
Caféine ou Théine,	$C^{16}H^{10}Az^4O^2$	Pelletier et Caventou, Robiquet, Runge.
Chiococcine,	(Form. ?)	Brandes.

	FAMILLE DES PAPAVERACÉES.	
Morphine,	$C^{34}H^{19}AzO^6$	Sertürner.
Codéine,	$C^{36}H^{21}AzO^6$	Robiquet.
Narcéine,	$C^{56}H^{29}AzO^{18}$	Pelletier.
Thébaïne ou Paramorphine,	$C^{38}H^{21}AzO^6$	Pelletier, Thiboumery.
Papavérine,	$C^{40}H^{24}AzO^8$	Merck.
Narcoïne,	$C^{44}H^{23}AzO^{14}$	Desrosne.
Porphyroxine,	(Form. ?)	Merck, Riegel.
	FAMILLE DES LOGANIACÉES.	
Strychnine,	$C^{42}H^{22}AzO^4$	Pelletier et Caventou.
Brucine,	$C^{46}H^{26}AzO^5$	Pelletier et Caventou.
Igasurine,	(Form. ?)	Desnoix, Schützenberger.
Curarine,	$C^{20}H^{15}Az^?$	Preyer.
	FAMILLE DES LÉGUMINEUSES.	
Ésérine, (Form. ?) Alc. de	la Fève de Calabar. A. Vée.	
	FAMILLE DES SOLANÉES.	
Atropine,	$C^{34}H^{23}AzO^6$	Geiger et Hesse, Mein, Planta.
Hyosciamine,	(Form. ?)	Brandes.
Solanine,	$C^{86}H^{71}AzO^{32}$	Desfosses.
Nicotine,	$C^{30}H^{14}Az^2$	Reimann et Posselt.
	FAMILLE DES OMBELLIFÈRES.	
Conicine,	$C^{16}H^{15}Az$	Giseke.
	FAMILLE DES COLCHICACÉES.	
Vératrine,	$C^{64}H^{52}AzO^{16}$	Meissner, Pelletier, Caventou.
Jervine,	(Form. ?)	Simon.
Colchicine,	$C^{46}H^{31}AzO^{22}$	Geiger, Hesse et Oberlin.
	FAMILLE DES RENONCULACÉES.	
Aconitine,	$C^{60}H^{47}AzO^{10}$	Hesse, E. Hottot, Groves, Duquesnel.
Delphine,	(Form. ?)	Brandes, Lassaigue.
	FAMILLE DES EUPHORBIACÉES.	
Buxine,	(Form. ?)	Fauré.
	FAMILLE DES BYTTNÉRIACÉES.	
Théobromine.	$C^{14}H^8Az^4O^4$	Woskresensky.

Ce tableau comprend un certain nombre de principes immédiats dont la véritable composition est douteuse et les propriétés alcaloïdiques mal définies; nous croyons ne pas devoir étendre encore cette liste en y plaçant des matières à peine étudiées et dont le rôle en thérapeutique est inconnu ou notoirement nul.

QUINQUINAS

L'histoire des quinquinas constitue un des chapitres les plus importants de la matière médicale; l'intérêt qui s'attache à ces précieux végétaux, sous les rapports botanique et thérapeutique, est tel que leur étude est devenue à elle seule une science (*Quinologie*), qui a trouvé de nombreux et infatigables adeptes. Dans cet ouvrage, uniquement consacré aux applications des matières premières fournies par la nature, nous ne donnerons que les indications nettes et précises que l'on doit considérer comme indispensables à la pratique de la pharmacie. Les élèves désireux de se former une idée exacte des recherches remarquables dont les quinquinas ont été l'objet, consulteront avec fruit la monographie de M. G. Planchon, ils y trouveront un savant résumé des travaux publiés par les quinologues modernes et une appréciation judicieuse des opinions relatives aux nombreuses questions que soulève le difficile problème de l'origine botanique des écorces employées en médecine.

Les arbres à quinquinas (*Cinchona*. — *Rubiacees*) appartiennent tous à l'Amérique du Sud; ils croissent dans une zone offrant une longueur d'environ 800 lieues et une largeur qui ne dépasse guère 18 lieues; cette bande territoriale s'étend de Caracas (Vénézuéla) à Potosi (Bolivie), du dixième degré de latitude boréale au dix-neuvième degré de latitude australe. Les *Cinchona* végètent sur différentes ramifications de la chaîne des Andes; l'altitude à laquelle ils prospèrent est comprise entre 1200 et 3270 mètres.

L'introduction des écorces de quinquinas en Europe remonte à la première moitié du XVII^e siècle (1638); la connaissance certaine et confirmée de leurs propriétés fébrifuges date seulement de la fin du même siècle (1688). La première description botanique de l'une des espèces d'arbres qui fournissent les quinquinas est due à la Condamine, elle fut imprimée en 1738. Parmi les naturalistes qui ont le plus contribué à élucider la question délicate de l'origine botanique des divers quinquinas officinaux, il convient de citer: Ruiz et Pavon, Mutis, de Humboldt et Bonpland, et au premier rang de nos contemporains, MM. Weddell en France, et Howard en Angleterre.

Le Codex présente, touchant les quinquinas officinaux, les observations suivantes: « Pour l'usage de la médecine, on admet depuis longtemps trois sortes de quinquinas, désignés sous les noms de *quinquina gris*, *quinquina jaune* et *quinquina rouge*; mais ces dénominations ont été appliquées à des écorces de nature et d'efficacité différentes. Ainsi, on a confondu sous le nom de *Quinquina gris* les