

est précipitée par l'ammoniaque, le dépôt, lavé au moyen de l'eau et de l'alcool froid, est redissous dans l'acide sulfurique et précipité de nouveau par l'ammoniaque. La base dissoute dans l'alcool s'en sépare sous la forme de cristaux prismatiques.

Les cristaux de cinchonidine sont anhydres, ils fondent à  $+150^{\circ}$ . « Il est toujours très-facile, dit M. Pasteur, en exposant à l'air chaud une cristallisation récente de cinchonidine, de reconnaître si elle renferme de la quinidine. Tous les cristaux de cette dernière base s'effleuriront immédiatement en conservant leur forme, et se détacheront en blanc mat sur les cristaux de cinchonidine demeurés limpides. » L'eau froide et l'eau bouillante ne dissolvent que des traces de cinchonidine; la solubilité dans l'alcool absolu est représentée par  $1/178$  à  $+15^{\circ}$ , par  $1/43$  à  $+79^{\circ}$ ; dans l'éther pur, par  $1/378$  à  $+15^{\circ}$ ; dans le chloroforme, par  $1/268$  à  $+15^{\circ}$ . La solution alcoolique de cinchonidine exerce à gauche son pouvoir rotatoire; avec l'eau chlorée et l'ammoniaque, elle ne donne pas de coloration verte. Cette base forme des sels bien définis.

*Cinchonicine.* — Les sulfates neutres de cinchonidine et de cinchonine, soumis à l'action prolongée d'une température voisine de  $+120^{\circ}$ , se transforment en sulfate de cinchonicine (Pasteur). La cinchonicine est à peine soluble dans l'eau, mais elle se dissout dans l'alcool qui l'abandonne sous la forme d'une masse molle résinoïde.

La solution alcoolique de cinchonicine possède un faible pouvoir rotatoire *dextrogyre*.

ARICINE OU CINCHOVATINE :  $C^{16}H^{26}Az^2O^8$ .

Pelletier et Corriol ont découvert une base nouvelle dans le quinquina blanc d'Arica, et lui ont donné le nom d'*Aricine*; la même base, trouvée par Mancini dans l'écorce du quinquina Jaen, a été nommée par lui *Cinchovatine*; l'identité des deux produits a été mise hors de doute par Winckler.

L'aricine est cristallisable, elle se dissout abondamment dans l'alcool, moins bien dans l'éther, et est presque complètement insoluble dans l'eau. Ses cristaux sont fusibles à  $+190^{\circ}$ ; ils sont doués d'une saveur amère, et se distinguent facilement de tous les autres alcaloïdes des quinquinas par la propriété qu'ils possèdent de donner une liqueur colorée en vert foncé, lorsqu'on les traite par l'acide nitrique concentré. L'aricine sature les acides et forme avec eux des sels définis.

Il serait intéressant de reprendre l'étude de cet alcaloïde, et de savoir s'il est doué des propriétés fébrifuges de la quinine, propriétés

que l'on retrouve soit égales, soit atténuées dans ses isomères, et dans la cinchonine elle-même.

SULFATES DE QUININE ET DE CINCHONINE.

*Sulfates de quinine.* — On connaît deux sulfates de quinine différents : le sulfate *basique*, ordinairement désigné par le nom de *sulfate neutre*, et le sulfate *neutre*, souvent nommé *sulfate acide* ou *bisulfate*. Le premier de ces sels est celui qu'on utilise en médecine lorsqu'on prescrit seulement le sulfate de quinine.

Le *sulfate basique de quinine* cristallise en houppes soyeuses formées par de petites aiguilles prismatiques fines; sa saveur est très-amère; il devient phosphorescent quand on le chauffe à  $+100^{\circ}$ , et entre en fusion à une température plus élevée.

La composition de ce sel est exprimée par la formule  $C^{10}H^{24}Az^2O^4$ ,  $SO^4H + 7HO$ ; cristallisé, il contient donc 14,13 pour 100 d'eau. Il s'effleurit dans l'air sec et chaud, et peut y perdre 75/100 de son eau de cristallisation.

Le sulfate de quinine basique est peu soluble dans l'eau froide,  $1/740$  à  $+15^{\circ}$ ; il se dissout dans 30 parties d'eau bouillante; l'alcool le dissout beaucoup mieux, surtout à chaud; l'éther pur n'en dissout que des traces.

Le *sulfate neutre de quinine* cristallise en prismes rectangulaires terminés par une troncature; il est beaucoup plus soluble que le précédent. Ce sel est rarement employé en médecine, si ce n'est quand on le forme extemporanément, par la dissolution du sulfate basique dans de l'eau légèrement acidulée par l'acide sulfurique. Il se dissout dans 11 parties d'eau à  $+15^{\circ}$ , et dans 8 parties à  $+22^{\circ}$ . Si on le chauffe à  $+100^{\circ}$ , il fond dans son eau de cristallisation. La formule  $C^{10}H^{24}Az^2O^4$ ,  $S^2O^8H^2 + 7HO$  représente la composition de ce sel cristallisé.

*Sulfates de cinchonine.* — Il existe deux sulfates de cinchonine correspondants aux deux sels de quinine précédents.

Le *sulfate basique* possède la composition suivante :  $C^{10}H^{24}Az^2O^2$ ,  $SO^4H + 2HO$ . Il cristallise sous la forme de prismes rhomboïdaux, durs, très-courts, et terminés par une troncature ou un biseau. Sa saveur est amère. Il devient phosphorescent par la chaleur; au-dessus de  $100^{\circ}$ , il fond à la manière de la cire, et à  $120^{\circ}$  il perd toute son eau de cristallisation.

Le sulfate basique de cinchonine est plus soluble que celui de quinine. Il suffit de 54 parties d'eau pour le dissoudre à la température ordinaire; à  $+15^{\circ}$  il se dissout par 6,5 parties d'alcool à  $85^{\circ}$ , et dans



11 parties d'alcool anhydre; sa solubilité dans l'éther pur est nulle.

Le *sulfate neutre de cinchonine* est extrêmement soluble, il se présente sous la forme d'octaèdres. Ce sel cristallisé offre la composition suivante :  $C^{10}H^{21}Az^2O^2, S^2O^8H^2 + 2HO$ .

Il est complètement inusité en médecine, se dissout en notable proportion dans l'alcool et est insoluble dans l'éther pur.

#### PRÉPARATION DU SULFATE DE QUININE.

Avant de procéder à la préparation du sulfate de quinine, il importe de déterminer la richesse en quinine des quinquinas que l'on doit employer, car je ne saurais trop répéter que les caractères extérieurs des écorces sont insuffisants pour établir leur valeur.

*Essai des quinquinas.* — Il existe plusieurs méthodes pour arriver à un dosage approximatif des quinquinas à quinine; dans toutes on se propose de rechercher quelle est la proportion d'alcaloïdes et particulièrement de quinine contenue dans les écorces; nous allons indiquer les plus usitées.

Un premier moyen d'essai consiste à traiter, par la méthode donnée pour la préparation du sulfate de quinine, une forte proportion d'écorce (2 kilog.), et à apprécier la quantité de sel pur et cristallisé que l'on peut en tirer. Cette méthode simple et irréprochable est incontestablement la meilleure et la seule applicable dans les grands laboratoires de l'industrie.

Mais lorsqu'il s'agit de doser rapidement et sur de faibles échantillons la proportion de quinine renfermée dans une écorce, on doit recourir à des méthodes expéditives qui malheureusement laissent toujours à désirer sous le rapport de la précision.

Le procédé suivant, dont la première idée appartient à M. Guilliermond, permet d'agir sur de petites quantités de quinquina, et de terminer l'opération en une journée. 10 grammes de quinquina sont réduits en poudre, puis soigneusement broyés avec 5 grammes de chaux hydratée. On épuise le mélange par déplacement, au moyen de l'alcool à 86°. La liqueur passe presque incolore; on ajoute à celle-ci de l'acide sulfurique dilué, en proportion suffisante pour lui communiquer une réaction *excessivement peu acide*. On évapore la solution au bain-marie; le résidu est repris par un peu d'eau distillée froide, qui sépare les matières grasses et résineuses; on filtre et l'on met la liqueur dans une éprouvette tubulaire fermant à l'émeri; on l'additionne de son volume de chloroforme et d'une quantité d'ammoniaque telle que le sulfate soit décomposé. On agite afin de dissoudre les alcaloïdes dans le chloroforme. On prend une pipette étroite dont on tient l'orifice supérieur fermé au moyen du doigt, et on la plonge jusqu'au fond du tube; en ôtant le doigt, le chloroforme monte dans la pipette; et l'on peut ainsi enlever jusqu'à la dernière goutte de la solution chloroformique d'alcaloïdes. Pour plus de sûreté, il convient d'agiter la liqueur avec une nouvelle quantité de chloroforme. On filtre le chloroforme, on l'éva-

pore, et l'on sèche le résidu à 100°. Celui-ci est constitué par la réunion des deux alcaloïdes: quinine et cinchonine. Si l'on veut avoir le poids de chacun d'eux, il faut les reprendre par l'éther pur, lequel ne dissout que la quinine.

MM. Guilliermond et Glénard ont ultérieurement proposé une autre méthode de dosage plus expéditive, mais moins exacte; nous nous bornerons à faire connaître les principes de ce nouveau procédé, qui comprend la série des opérations suivantes:

1° Dégager la quinine de ses combinaisons et l'isoler, par l'addition au quinquina pulvérisé d'une quantité convenable de chaux hydratée;

2° Traiter par déplacement le mélange de quinquina et de chaux, de façon à dissoudre seulement la quinine libre, au moyen d'un volume déterminé d'éther sulfurique pur;

3° Doser la quinine contenue dans un volume connu de la solution, par une simple opération alcalimétrique.

Les instruments employés pour effectuer avec rapidité et exactitude les manipulations nécessitées par cette méthode constituent un ensemble d'appareils que les auteurs ont désigné par le nom de *Quini-mètre*. Voici les parties qui le composent:

a. — *Digesteur A*, flacon allongé disposé pour la lixiviation par l'éther du mélange de quinquina et de chaux;

b. — *Collecteur B*, tube gradué destiné à recevoir l'éther chargé de quinine; R, tube et robinet de communication entre le digesteur et le collecteur; r, robinet d'écoulement;

c. — *Burette de Mohr C*, servant au dosage alcalimétrique; sa capacité est de 10 centimètres cubes, elle porte 100 divisions.

Le titrage se faisait à l'origine au moyen de solutions étendues d'acide



Fig. 1.



sulfurique et d'ammoniaque d'une composition connue. MM. Guillaumond et Glénard ont récemment substitué à ces liqueurs d'essais des solutions titrées d'acide oxalique et de potasse caustique pure. Ils ont également remplacé, comme indice des saturations, la teinture de bois de Brésil par celle de bois de Sainte-Marthe. Nous répétons que ce procédé ingénieusement combiné n'est pas susceptible d'une grande précision. Les proportions de quinine qu'il fait connaître sont généralement supérieures à la quantité réelle de cet alcaloïde, résultat que l'on peut attribuer à la présence de la quinine dans la solution étherée.

Plusieurs autres méthodes ont été proposées pour les essais du quinquina, nous ferons connaître seulement les deux suivantes. La première, adoptée par M. Berthelot, mérite d'être citée en raison de la haute position scientifique de son auteur; la seconde est due à M. Carles, ancien préparateur à l'École de pharmacie de Paris, d'après les applications qui en ont été faites dans nos laboratoires de la pharmacie centrale des hôpitaux et par M. J. Personne, chef des travaux chimiques à l'École de pharmacie; elle nous semble devoir être prise en sérieuse considération, bien qu'elle ne soit pas à l'abri des objections générales que méritent tous les dosages expéditifs portant sur de faibles masses.

*Méthode de M. Berthelot.* — Dix grammes de quinquina choisis de manière à constituer un échantillon moyen sont réduits en poudre et introduits dans une allonge fermée avec du coton. On les épuise à plusieurs reprises par de l'alcool à 90° étendu de  $\frac{1}{10}$  d'eau en volume; 100 à 150 grammes de liquide suffisent pour que le lessivage soit complet et que les liqueurs passent incolores.

A la solution alcoolique chargée des sels de quinine on ajoute de la chaux éteinte, qui précipite les diverses résines et matières colorantes, tandis que la quinine reste dissoute dans l'alcool. La liqueur alcoolique est saturée par un léger excès d'acide sulfurique dilué, et concentrée à  $\frac{1}{3}$  au bain-marie. L'alcool, en s'évaporant, laisse un dépôt de matières résineuses; le liquide aqueux est passé sur un filtre qu'on lave au moyen de quelques gouttes d'eau; le tout est versé dans un flacon et traité par l'éther et un peu d'ammoniaque.

La quinine mise en liberté se dissout dans l'éther, à peu près à l'état de pureté.

L'éther décanté fournit par l'évaporation une matière qui représente la quinine brute contenue dans l'écorce de quinquina. Le résidu est séché à la température ordinaire et pesé. Pour plus d'exactitude, on traite de nouveau la masse pesée par l'éther, qui dissout très-bien la quinine et la quinine, et très-peu la cinchonine.

L'éther évaporé laisse un résidu qui est saturé exactement par l'acide sulfurique étendu. On ajoute un peu d'alcool et on évapore avec ménagement; le sulfate de quinine cristallise, tandis que le sulfate de quinine est incristallisable.

M. Berthelot apprécie lui-même sa méthode dans les termes suivants: elle est délicate et demande une main exercée; mais elle fournit des résultats assez exacts.

*Procédé quinimétrique de M. Carles.* — On réduit en poudre demi-fine et l'on passe au tamis de crin un échantillon moyen de quinquina. 20 grammes de cette poudre sont mélangés intimement dans un mortier avec 6 ou 8 grammes de chaux éteinte préalablement délayée dans 35 grammes d'eau.

On dessèche ce mélange à la surface d'une assiette, à l'air sec en été, ou à la température du bain-marie, si l'état de l'atmosphère l'exige. Dès que la poudre paraît sèche, on écrase les grumeaux au pilon, et on la tasse assez fortement dans une petite allonge de verre munie à sa base d'un tampon de charpie, et l'on y verse du chloroforme par des affusions successives. En opérant avec soin et en fermant l'appareil à sa partie supérieure, il suffit d'employer environ 150 grammes de chloroforme pour épuiser le quinquina. On reconnaît du reste que l'opération du lessivage est terminée par l'évaporation des dernières gouttes de chloroforme: le résidu, repris par l'eau acidulée au moyen de l'acide sulfurique faible, ne doit pas se colorer en vert par l'eau chlorée et l'ammoniaque.

Pour enlever la portion du liquide chloroformique adhérente au marc, on la déplace au moyen de l'eau. Dès que tout le chloroforme est écoulé, on porte au bain-marie la capsule qui le reçoit. Le résidu solide est formé par les alcaloïdes du quinquina associés à un poids presque égal de matières résinoïdes dont on les sépare, en reprenant plusieurs fois le résidu par 10 ou 12<sup>cc</sup> d'acide sulfurique à  $\frac{1}{10}$ .

Cette dissolution est jetée sur un filtre de très-petite dimension, puis portée à la température du bain-marie dans une petite capsule où elle est additionnée d'une proportion d'ammoniaque suffisante pour lui maintenir une réaction très-faiblement acide. Le sulfate de quinine formé cristallise et donne naissance, en se refroidissant, à un gâteau solide. On recueille ce sel sur un petit filtre sans pli, on l'égoutte, on déplace les eaux mères au moyen de quelques gouttes d'eau, on l'exprime, on le sèche à + 100° et on le pèse. En ajoutant à son poids les 12 % d'eau qu'il perd par la dessiccation à + 100°, on obtient un poids de matière qui renferme 75 % de quinine. Les eaux mères contiennent les autres alcaloïdes du quinquina, que l'on peut en séparer par précipitation, et dont on reconnaît l'identité au moyen de l'éther privé d'alcool. Si les liqueurs n'ont pas été suffisamment saturées par l'ammoniaque, il peut arriver qu'une portion de la quinine reste en dissolution. Dans ce cas, il convient d'ajouter aux eaux mères un léger excès d'ammoniaque et de traiter comme ci-dessus les alcaloïdes précipités.

Ce procédé réussit surtout avec les quinquinas dans lesquels la proportion de quinine est supérieure à celle de la cinchonine. Malgré les critiques qui ne lui ont pas manqué, nous le considérons comme un des meilleurs moyens d'essai des quinquinas qui aient été proposés jusqu'ici; bien que nous soyons loin d'admettre sa précision absolue, qui nous paraît très-difficile, sinon impossible, à atteindre quand on opère sur de faibles échantillons.



La méthode de M. Carles se rapproche beaucoup de quelques-uns des moyens proposés antérieurement, mais elle est mieux combinée que chacun d'eux en particulier, et elle renferme une fine application d'un fait inobservé ou passé inaperçu, l'insolubilité presque complète du sulfate *dit neutre* de quinine dans le sulfate d'ammoniaque.

Dans quelques expériences, j'ai constaté que le résidu quino-calcaire n'est pas entièrement épuisé de quinine par le chloroforme. L'analyse du quinquina par le procédé de M. Carles ne peut donc être considérée comme bonne que lorsqu'on a démontré que le mélange déjà épuisé par déplacement ne donne pas de quinine par sa dissolution dans un acide dilué.

La préparation du sulfate de quinine est essentiellement industrielle, et les procédés mis en usage pour obtenir cet important produit varient presque autant que le nombre des fabricants. Nous croyons néanmoins utile de décrire avec quelque détail le mode opératoire légèrement modifié de Pelletier et Caventou; pendant longtemps il a été le seul usité, c'est un type classique.

On broie le quinquina, et on le fait macérer dans de l'eau à laquelle on ajoute 60 grammes d'acide chlorhydrique par kilogramme d'écorce. Après une macération de douze heures, on porte le mélange à l'ébullition et l'on entretient celle-ci pendant deux heures, puis on filtre; on fait une seconde décoction, en ajoutant cette fois 30 grammes seulement d'acide, puis une troisième, avec 30 grammes d'acide par kilogramme d'écorce. On soumet enfin le quinquina à une quatrième décoction dans l'eau, et l'on conserve le produit pour servir de véhicule dans le traitement d'une autre dose de quinquina. A la suite de ces opérations, le quinquina est rejeté comme complètement épuisé. Toute la quinine et la cinchonine entrent en dissolution, à la faveur de l'acide chlorhydrique dont on s'est servi.

On ajoute aux décoctions acides et chaudes de quinquina un petit excès de carbonate de soude, et on laisse déposer. On décante le liquide qui surnage comme inutile, après toutefois s'être assuré que l'ammoniaque n'y fait pas naître un précipité, dont la formation indiquerait une décomposition incomplète. Le dépôt est reçu sur une toile, et, quand il est bien égoutté, on le fait sécher dans une étuve à air sec.

La liqueur acidulée par l'acide chlorhydrique contient la quinine, la cinchonine, des matières colorantes, l'acide quinoannique, le rouge cinchonique, l'acide quinique, et souvent des traces d'acide quino-vique. La soude du carbonate alcalin déplace les alcaloïdes et donne des sels solubles, quinoannate, quinate, quinovate et chlorure de sodium, lesquels restent dans les liqueurs avec une portion de la matière colorante et sont rejetés avec elle.

Le précipité est formé par la quinine et la cinchonine, par une combinaison sodique du rouge cinchonique, par des matières grasses et résineuses; le tout est souillé par des principes colorants, développés en partie sous l'influence de l'acide chlorhydrique au contact des divers composés astringents de l'écorce.

Le précipité séché est pulvérisé, et traité à cinq ou six reprises, à la température du bain-marie, par de l'alcool à 86°. Chaque fois on exprime le marc, et l'on filtre les liqueurs alcooliques; celles-ci contiennent la quinine et la cinchonine, les matières grasses et les substances colorantes du quinquina.

Après avoir réuni les liqueurs alcooliques, on les acidule à l'aide de l'acide sulfurique dilué au dixième, de manière qu'elles rougissent à peine le papier de tournesol bleui. On les soumet à la distillation, et on laisse refroidir l'appareil; on trouve alors la matière prise en masse cristalline. On la fait égoutter sur une toile, afin de séparer l'eau mère noire qui la souille; on lave ensuite le dépôt au moyen d'un peu d'eau froide, qui le débarrasse en grande partie de l'eau mère.

Le sulfate de quinine coloré est réduit en pâte dans une petite quantité d'eau chaude, mélangé avec du charbon animal pulvérisé, et la pâte est abandonnée jusqu'au lendemain, de façon à permettre au charbon d'exercer son action décolorante.

On prend cette masse par parties, on la délaye dans l'eau, que l'on porte à l'ébullition. La liqueur est ensuite concentrée suffisamment pour laisser déposer des cristaux aussitôt que sa température baisse. On la filtre bouillante, et l'on obtient du sulfate de quinine incolore par le refroidissement. Au bout de quarante-huit heures, on redresse les terrines afin de faire égoutter le sulfate; on enlève le sel par blocs au moyen d'une carte de corne, et on le place sur quelques doubles de papier disposés sur une claie. On le porte à l'étuve, et l'on a soin de le tenir couvert; si cette précaution est omise, le sulfate de quinine se colore en jaune sous l'influence de la radiation solaire. Il est également indispensable de ne laisser le sulfate de quinine à l'étuve que pendant le temps nécessaire pour le sécher: plus tard, il perdrait de son poids en s'effleurissant, et au détriment de la richesse apparente du produit.

Les eaux mères séparées du sulfate de quinine incolore sont précipitées par l'ammoniaque, qui isole toute la quinine et la cinchonine restantes. On dissout ces bases à chaud dans de l'acide sulfurique dilué; vers la fin de l'opération, on ajoute du charbon animal, et, s'il est nécessaire, un peu de craie dans le but de saturer l'excès d'acide.



La liqueur, convenablement concentrée et filtrée bouillante, fournit de nouveaux cristaux incolores. Les eaux mères sont traitées de la même façon, et l'on répète ces opérations jusqu'à ce qu'on ait transformé toute la quinine en sulfate cristallisé. Dans cette série de traitements, on évite avec soin l'évaporation des eaux mères, car il se développe sous l'influence de la chaleur des produits colorés, qui plus tard se fixent sur les cristaux de sulfate de quinine et ne peuvent être éliminés que très-difficilement. Après la troisième précipitation, au lieu de dissoudre le dépôt au moyen de l'acide sulfurique, on trouve quelquefois avantageux de le traiter par de l'alcool à 64°, qui dissout seulement la quinine.

On fait cristalliser le sulfate de cinchonine à part; comme la forme de ce sel est différente de celle du sulfate de quinine, au moment où il cristallise, on le refoule dans le liquide en détachant avec une spatule les cristaux déposés sur les parois de la terrine. Le sulfate de cinchonine se précipite à un état pulvérulent qui permet trop souvent aux fabricants de le mélanger au sulfate de quinine pur.

L'eau mère noire surnageant le sulfate de quinine après la distillation des liqueurs alcooliques, contient des quantités de quinine, et surtout de cinchonine, qu'il ne faut pas négliger d'en extraire. Ces eaux mères laissent déposer à la longue du sulfate de quinine que l'on purifie par l'expression et le lavage, selon la méthode ordinaire. Mais le sel qui reste en dissolution est beaucoup plus difficile à isoler; on perd toujours une partie des alcaloïdes, lesquels se trouvent empâtés au milieu de matières grasses, résineuses et colorantes. En versant un carbonate alcalin dans ces liqueurs, il s'en sépare un dépôt qui, lavé et exposé à une chaleur modérée, forme une masse d'apparence résineuse. Cette matière est basique, c'est elle qui a reçu de Sertürner le nom de *quinoïdine*; nous avons déjà vu plus haut (*Alcaloïdes isomériques de la quinine et de la cinchonine*) que c'est un mélange, en proportions variables, de quinine et de cinchonine unies à de petites quantités de quinine ou de cinchonine.

Aujourd'hui ce procédé de fabrication a été abandonné par les fabricants de sulfate de quinine. Certains industriels mélangent le quinquina avec la chaux et soumettent le produit à la lixiviation au moyen de l'alcool bouillant; l'alcool évaporé abandonne de la quinine impure unie à des matières grasses et colorantes. Dès le premier traitement avec de l'eau acidulée par l'acide sulfurique, on obtient du sulfate de quinine jaunâtre que, par une seconde dissolution avec addition d'un peu de charbon animal, l'on amène à un blanc parfait.

Du reste, depuis un certain nombre d'années, toutes les méthodes dans lesquelles on employait l'alcool ont été abandonnées, et ce véhicule d'un prix trop élevé a été remplacé d'abord par des huiles fixes, puis par l'essence de térébenthine, et enfin plus récemment par les hydrocarbures denses (*huiles lourdes*) résultant de la distillation du goudron de houille ou des pétroles.

*Essai du sulfate de quinine.* Le sulfate de quinine a été fréquemment l'objet de coupables falsifications; voici divers moyens à l'aide desquels on peut juger de sa pureté.

Ce sel est entièrement soluble dans l'acide sulfurique dilué; l'addition des corps gras ou des résines est décelée par cet essai.

Il se dissout intégralement, au bout d'une heure, dans 60 parties d'alcool à 60°. On reconnaît par ce moyen les mélanges de gomme, de fécule, de cinchonine et de sulfates alcalins effleuris.

Dans le cas où le sulfate de quinine est supposé additionné de sucre ou de mannite, on ajoute de l'eau de baryte au sulfate de quinine dissous, et après avoir filtré la liqueur, on sépare l'excès de baryte au moyen de l'acide sulfurique. Si ces falsifications existent, la liqueur évaporée donne de la mannite cristallisée par la concentration, ou se caramélise s'il contient du sucre; on peut d'ailleurs utiliser les moyens optiques ou chimiques pour caractériser les espèces auxquelles on a affaire.

L'acide sulfurique colore en noir le sulfate de quinine falsifié à l'aide du sucre de canne, et en rouge celui qui renferme de la *salicine*.

On admet que le sulfate de quinine du commerce peut retenir, sans qu'il y ait falsification, 3 1/2 pour 100 de sulfate de cinchonine; mais les fabricants en augmentent souvent la proportion. Pour reconnaître cette addition frauduleuse, on prend un tube de verre fermé par un bout; on y introduit 1 gramme de sulfate de quinine, 10 centimètres cubes d'éther sulfurique alcoolisé à 0,740, puis enfin 2 centimètres cubes d'ammoniaque, et l'on agite vivement le mélange. Dans le cas où le sulfate de quinine est absolument privé de cinchonine, on obtient deux couches de liquides incolores, transparents et superposés. S'il existe de la cinchonine, celle-ci surnage la couche aqueuse ammoniacale; car la quantité tolérée ne doit former qu'une couche chatoyante mince. On apprécierait sa proportion avec une exactitude suffisante en faisant deux opérations: l'une avec l'éther, qui donne la quinine seule par évaporation; l'autre avec le chloroforme, qui laisse, dans les mêmes circonstances, un résidu formé par la cinchonine et la quinine. La différence entre les poids du second et du premier produit indique la proportion de cinchonine.

Dans cet essai et avec les proportions d'éther indiquées, la quinine reste indissoute comme la cinchonine, mais elle se dissout si l'on augmente la quantité d'éther.

On peut également essayer le sulfate de quinine par le procédé suivant: on dissout 1 gramme de sulfate de quinine dans 30 grammes d'eau bouil-



lante; on ajoute à la solution un excès d'oxalate d'ammoniaque, et l'on filtre. La liqueur est très-peu amère et se trouble à peine par l'ammoniaque, s'il n'y a pas de quinine. Dans le cas contraire, la liqueur est amère, et l'ammoniaque la précipite abondamment.

La différence des deux résultats provient de ce que l'oxalate de quinine est soluble dans l'eau, et de ce que l'oxalate de quinine y est presque insoluble (Bussy et Guibourt).

Du reste, dans le premier mode d'essai, la quinine peut être distinguée de la cinchonine au moyen de la différence d'action de l'eau chlorée et de l'ammoniaque sur la substance insoluble dans l'éther.

On a remarqué que, dans certaines circonstances, le mélange de sel quinique, d'ammoniaque et d'éther, au lieu de se séparer en couches de densités différentes, se prend en une sorte de masse homogène, d'apparence gélatineuse. Ce phénomène est attribué par quelques personnes à la pureté plus ou moins grande de l'éther employé à l'essai; bien que cette réaction soit encore obscure, il importe de la signaler, car elle peut être un embarras sérieux dans un cas d'expertise.

## QUININE BRUTE.

Le produit désigné sous le nom de *Quinine brute* se prépare, en traitant successivement le quinquina calisaya par les proportions d'acide chlorhydrique, de carbonate de soude et d'alcool, indiquées pour l'obtention du sulfate de quinine. Mais au lieu d'aciduler la liqueur alcoolique par l'acide sulfurique, on la soumet à l'évaporation dans un appareil distillatoire, le résidu extractif constitue la *Quinine brute* de quelques formulaires. Cette substance présente l'aspect d'une masse plastique, de consistance ferme; elle est formée par un mélange de quinine, de cinchonine, de matières grasses et de principes colorants et résineux.

Le Codex n'a pas donné la formule de cette préparation.

Henry et Delondre ont appliqué le nom très-impropre de *Quinium* à un mélange extractif complexe, préparé dans le double but d'obtenir un fébrifuge plus économique que le sulfate de quinine, et d'utiliser au point de vue médical certains quinquinas trop pauvres pour être exploités dans la fabrication de ce sel. Afin de préparer ce médicament, on analyse les quinquinas que l'on a à sa disposition, et on les associe ensuite dans un rapport tel, que le sulfate de quinine et le sulfate de cinchonine qu'on en tirerait se trouvent dans le rapport de 2 du premier et de 1 du second. C'est la proportion dans laquelle les alcaloïdes existent dans le quinquina rouge de l'Équateur, très-estimé comme fébrifuge. — Soit, par exemple, du quinquina rouge orangé de Mutis fournissant par kilogramme 15 grammes de sulfate de quinine et 6 grammes de sulfate de cinchonine, et du quinquina

Maracaïbo fournissant 2 grammes du premier sulfate et 6 grammes du second. On les réunit dans la proportion de 6 kilogrammes de quinquina orangé pour 1 kilogramme de quinquina Maracaïbo. On les réduit en poudre, on les mélange intimement avec la moitié de leur poids de chaux hydratée, et on les lessive avec de l'alcool à 90° bouillant, jusqu'à épuisement complet des écorces. On distille ensuite l'alcool, et l'on termine la dessiccation du résidu solide à l'étuve. Cet extrait alcoolique, obtenu au moyen de la chaux, contient, suivant les auteurs, le tiers de son poids des alcaloïdes supposés à l'état de sulfates.

Cette préparation est quelquefois administrée comme fébrifuge sous la forme de pilules. Delondre a proposé un *vin de Quinium* que l'on obtient de la façon suivante: Dissolvez *quinium* 4<sup>gr</sup>,50 dans 60 grammes d'alcool à 90°; mélangez la teinture de quinium à 1 litre de vin blanc généreux, et filtrez. L'usage de ces préparations ne s'est pas généralisé, du moins en France.

## SELS DE QUININE.

Les formulaires et les traités de matière médicale font mention d'un grand nombre de sels de quinine, lesquels, pour la plupart, ne remplissent aucune indication à laquelle ne puisse satisfaire le sulfate de quinine. Quelques-uns de ces composés étant néanmoins prescrits par certains médecins, nous indiquerons succinctement leurs principales propriétés et les moyens de les préparer.

*Chlorhydrate de quinine.* — Le sel dont on a proposé l'usage thérapeutique est le chlorhydrate basique, dont la formule est  $Q, ClH + 3HO$ ; il cristallise en aiguilles nacrées, et est beaucoup plus soluble dans l'eau que le sulfate correspondant.

Pour l'obtenir, on dissout 100 parties de sulfate de quinine dans environ 3 à 400 p. d'eau distillée bouillante, et l'on ajoute à la liqueur 30 grammes de chlorure de baryum cristallisé. On filtre la solution afin de séparer le sulfate de baryte formé, et on l'évapore jusqu'à ce qu'il apparaisse quelques centres cristallins à la surface du liquide. Abandonné dans un lieu frais, le vase qui contient la liqueur se tapisse de nombreux cristaux; on décante les eaux mères, on les décolore au moyen du charbon animal lavé, et l'on obtient, par leur évaporation, de nouveaux cristaux incolores.

Lorsqu'on prépare le chlorhydrate de quinine par l'action directe de l'acide, il présente constamment une légère teinte verdâtre. Pour être certain qu'il ne reste pas de chlorure de baryum dans les liqueurs, on s'assure que celles-ci ne précipitent ni par l'acide sulfu-



rique, ni par les sulfates solubles, après qu'on les a additionnées d'acide azotique.

*Azotate de quinine.* —  $Q, AzO^5H$ . On le prépare de même que le chlorhydrate en remplaçant le chlorure de baryum par l'azotate de baryum.

*Phosphate de quinine.* —  $2Q, PhO^5H^3 + 4HO$ . Ce sel perd 7,85 d'eau par la dessiccation à  $+ 120^\circ$ . Il s'obtient sous la forme d'aiguilles cristallines, en faisant réagir directement l'acide phosphorique hydraté sur la quinine; la production du sel est favorisée par une légère élévation de la température.

*Arsénite de quinine.* — L'arsénite de quinine est un sel incolore, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool; sa composition n'a pas été déterminée exactement. Pour le préparer, Soubeiran prescrit la méthode suivante : Pr. : 100 p. sulfate de quinine; 14 p. acide arsénieux porphyrisé; 600 p. alcool à  $85^\circ$ . — On dissout le sulfate de quinine dans l'eau à la faveur d'une petite quantité d'acide sulfurique étendu, puis on précipite l'alcaloïde par l'ammoniaque. On le reçoit sur un linge, on le lave à l'aide d'un peu d'eau, on l'exprime et on l'introduit dans un matras avec l'alcool et l'acide arsénieux; on fait digérer jusqu'à dissolution, on filtre et l'on évapore à l'étuve sur des assiettes.

L'emploi de l'*Arséniate de quinine* et de l'*Antimoniate de quinine* a été également préconisé.

*Ferrocyanate de quinine.* — Le ferrocyanate de quinine est un sel jaune cristallisant en petites masses aiguillées; il est insoluble ou à peine soluble dans l'eau, très-soluble dans l'alcool; sa saveur est amère. Ce sel s'effleurit à l'air. La composition du ferrocyanate de quinine peut être exprimée par la formule suivante :  $Q, 4CyH, 2CyFe + 4HO$  (Gerhardt). Il a été quelquefois employé comme fébrifuge de préférence au sulfate de quinine, dans le traitement des fièvres intermittentes accompagnées d'un état inflammatoire. Pour l'obtenir, on opère de la manière suivante :

Pr. : Sulfate de quinine.....	4
Ferrocyanure de potassium.....	1

On divise le sulfate de quinine dans une quantité d'eau suffisante pour faire une bouillie très-claire, puis on l'introduit dans une fiole à médecine. A ce mélange, on ajoute le ferrocyanure de potassium dissous dans une petite quantité d'eau, on fait bouillir la liqueur pendant quelques instants, et on la laisse refroidir. Il se sépare bientôt une matière d'apparence résineuse, qui devient sèche en refroidis-

sant : c'est le ferrocyanate de quinine. Par la concentration, les liqueurs laissent déposer une nouvelle quantité de cette combinaison. Ce sel est purifié par un ou deux lavages à l'eau chaude, séché, et enfin pulvérisé. Ce procédé est, à quelques modifications près, celui du professeur Bertozzi de Crémone; il est préférable à tous les autres moyens qui ont été proposés.

Pour obtenir le sel cristallisé, il faut le dissoudre dans l'alcool, et soumettre la dissolution à l'évaporation spontanée; deux produits sont ainsi recueillis : le ferrocyanate de quinine cristallisé et une masse d'apparence résineuse, laquelle, redissoute dans l'alcool, se partage également en sel cristallisé et en composé amorphe. Par des cristallisations ainsi répétées, on finit par obtenir presque tout le sel à l'état de cristaux.

*Acétate de quinine.* — L'acétate de quinine cristallise, avec la plus grande facilité, en longues aiguilles soyeuses et nacrées.

Pour le préparer, on réduit la quinine en poudre; on la délaye dans l'eau, on élève la température et l'on ajoute assez d'acide acétique pour dissoudre la quinine, tout en ne laissant à la liqueur qu'une réaction faiblement acide; on filtre bouillant et l'on fait cristalliser.

Ce sel est très-peu soluble dans l'eau froide, tandis que sa solubilité dans l'eau bouillante est considérable.

*Lactate de quinine.* — Ce sel s'obtient par l'action directe de l'acide lactique sur la quinine. Il est très-soluble dans l'eau, et se sépare de sa dissolution aqueuse saturée à chaud, sous la forme d'aiguilles prismatiques ressemblant beaucoup au sulfate de quinine.

*Tartrate et citrate de quinine.* — Ce sont des sels presque insolubles que l'on prépare au moyen de la double décomposition du sulfate de quinine par le citrate ou le tartrate de soude.

*Tannate de quinine.* — Le tannate de quinine se présente sous la forme d'une poudre amorphe, offrant une coloration blanc jaunâtre; ce sel est peu soluble dans l'eau, très-soluble dans l'alcool; il est presque complètement privé d'amertume.

Le tannate de quinine obtenu au moyen du sulfate de quinine dissous dans l'eau aiguisée d'acide sulfurique ou acétique n'est jamais pur, et retient, après de nombreux lavages, une certaine proportion d'acide sulfurique, environ  $\frac{5}{100}$  (J. Regnaud).

Pour l'obtenir, il convient de préparer de l'acétate de quinine et de décomposer ce sel par une solution d'acide gallotannique saturée par de l'ammoniaque diluée (Smedt). D'après mes expériences, pour obtenir un produit pur et constant, il faut verser dans la solution d'acétate de quinine assez d'acide gallotannique pour redissoudre