

ALCALIS VÉGÉTAUX OU ALCALOÏDES NATURELS

La découverte des alcaloïdes d'origine végétale est toute pharmaceutique, elle a pris naissance et s'est complétée au commencement de ce siècle dans les laboratoires des pharmaciens de l'Europe. Cette importante conquête est un titre glorieux pour la chimie pharmaceutique, et les développements scientifiques qu'elle a reçus dans ces dernières années ne doivent pas faire oublier les savants modestes, qui les premiers ont révélé les propriétés basiques dont sont doués une foule de principes organiques.

Limitée au point de vue chimique, la découverte des alcaloïdes végétaux est d'un haut intérêt : sous le rapport thérapeutique, le rôle qu'elle a joué est plus grand encore, puisque la majorité des médicaments végétaux possédant des propriétés physiologiques, thérapeutiques ou toxiques prononcées et incontestables, les doivent à l'existence d'un ou de plusieurs principes immédiats appartenant au groupe des alcaloïdes. Les investigations de Sertürner, de Desrosne, de Pelletier, de Caventou, etc., ont réalisé le rêve des anciens thérapeutistes : tirer des médicaments végétaux et isoler, sous une forme concrète (*quintessence*), le corps auquel les qualités de l'ensemble doivent être légitimement attribuées.

Bien que certaines idées vagues sur les fonctions basiques de l'un des matériaux de l'opium aient été émises en 1805 par Desrosne, 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 remonte à 1805, mais c'est seulement en 1817 que, dans un mémoire étendu, il démontra à la fois : 1° que la morphine est le principe actif dominant de l'opium ; 2° que cette substance forme des sels définis, et jouit des propriétés d'une base alcaline, comme les hydrates alcalins et l'ammoniaque.

Cette idée une fois lancée dans la science par Sertürner, la voie qu'il avait tracée fut largement parcourue, les chimistes de l'époque soumièrent à leurs investigations la plupart des matières végétales actives, et parmi ceux qui, par l'éclat de leurs travaux, contribuèrent le plus à étendre la découverte de Sertürner, et à mettre en évidence sa fécondité, il faut citer au premier rang Pelletier et Caventou, lesquels vers 1820 isolèrent la cinchonine, la quinine, la strychnine, la brucine.

La composition chimique des alcaloïdes végétaux a été surtout

fixée par les travaux de Pelletier, de Dumas, de Regnault, de Liebig, de Laurent et Gerhardt. 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, il convient de citer en première ligne les noms de Zinin, de Fownes, de Wurtz et d'Hofmann.

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 : l'azote, le carbone, l'hydrogène et l'oxygène. Les seuls alcaloïdes liquides et volatils dont traite le pharmacologie sont : la *nicotine* et la *conicine* ; ils se distinguent des alcaloïdes fixes non-seulement par leur aspect, mais par leur composition, dont trois éléments, l'azote, le carbone et l'hydrogène font partie. L'ensemble de leurs propriétés physiques les sépare nettement des bases organiques fixes, auxquelles les caractères généraux suivants s'appliquent plus spécialement. (Voy. *Tabac*, *Ciguë*.)

Les alcaloïdes fixes 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. À 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 spéciales, il peut arriver que pendant un temps plus ou moins long ils restent à l'état liquide, bien que l'état solide soit la véritable condition d'équilibre normal de leurs éléments. M. Stas a constaté que dans ces circonstances, les alcaloïdes qui, solides et cristallisés, sont réellement insolubles dans l'éther, acquièrent la propriété de s'y dissoudre. C'est sur cette fine observation qu'est fondée la méthode analytique qu'il a introduite dans la toxicologie ; elle constitue le seul progrès sérieux accompli depuis bien des années dans cette branche des sciences médicales.

Le chloroforme dissout un assez 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 séparer lorsqu'elles se trouvent réunies dans un mélange.

La plupart des bases végétales sont solubles dans la glycérine hydratée des pharmacies, laquelle les dissout généralement en plus grande proportion que l'eau, et en quantité plus faible que l'alcool. Un certain nombre d'alcaloïdes se dissolvent plus ou moins bien dans les huiles grasses, les hydrocarbures liquides, etc., mais ces dissolutions, n'étant pas utilisées en pharmacie, n'ont que peu d'intérêt pour nous.

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 en faible proportion dans l'éther pur; tous sont sensiblement insolubles dans le chloroforme pur, dans les hydrocarbures, dans les huiles grasses. 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 la manière dont fonctionnent les alcaloïdes naturels et l'ammoniaque, elle montre également la profonde différence qui existe entre ces principes immédiats et les oxydes métalliques.

La molécule de la plupart des alcaloïdes 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*.

M. Bouchardat a découvert que les solutions des alcaloïdes naturels possèdent la propriété de dévier le plan de la lumière polarisée. Le 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 souvent elle persiste dans les combinaisons salines; cependant il existe certaines bases dans lesquelles le pouvoir rotatoire moléculaire est atténué, et quelquefois même interverti, par le seul fait de leur saturation par les acides.

Les alcalis solides sont, en général, fixes; 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; il se dégage quelques gaz et il se condense un liquide chargé de produits empyreumatiques et d'ammoniaque. Si l'on soumet les alcaloïdes

à la distillation, après les avoir mélangés avec un grand excès d'hydrate potassique, sodique ou calcique, la plupart se décomposent, en dégageant des bases volatiles, parmi lesquelles, il convient de citer la méthylamine, la diméthylamine, la quinoléine, etc.

Lorsqu'on les porte à une haute température en présence de l'air, les alcaloïdes 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 reste 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 caractériser 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. Avec le chlorure mercurique et le chlorure d'or, lorsqu'il n'y a pas de réduction, on obtient souvent des combinaisons complexes 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 l'étude chimique de la constitution des bases organiques.

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

Au contact de l'iode, les 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. (Réactif de Bouchardat.) La présence des moindres traces d'alcaloïde, à l'état libre ou salin, se révèle immédiatement par la production d'un composé rougeâtre insoluble dans la liqueur, 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 double de potassium et de

mercure (2Hgl, 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 moyen est telle qu'on peut déceler la présence des alcaloïdes fixes dans une solution qui en contient seulement $\frac{1}{100000}$. Les alcaloïdes volatils forment dans ces conditions une combinaison plus soluble dans l'eau; ce qui rend le réactif moins 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 former des composés 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, mais surtout parce qu'il forme également un composé insoluble, lorsqu'il est mis 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 employées 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 soit les sucs épais, soit les tissus qui renferment les alcaloïdes par des véhicules neutres capables de les dissoudre (eau, alcool, etc.), les solutions contiennent des sels d'alcaloïdes. Mais cet argument prouve seulement que le liquide a mis les alcaloïdes et les acides de la plante dans des conditions physiques favorables à leur combinaison. Et dans l'hypothèse même 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 employé 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, dans lequel une base organique coexiste avec plusieurs acides; les méthodes d'investigation usitées ne permettent sur ce point que des suppositions plausibles, et ne vont pas jusqu'à une démonstration scientifique. Du reste, c'est un sujet de recherches, dans lequel on n'arrivera à des résultats à l'abri de toute contestation, que lorsqu'on aura fait marcher ensemble l'étude microscopique et l'analyse chimique des organes dans lesquels

ces principes multiples coexistent à l'état de liberté, ou à l'état de combinaison définie.

Quoi qu'il en soit de ce problème, 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 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 très-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 soit la matière végétale, soit un extrait concentré de celle-ci, à la distillation en présence 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 aux 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 est dans l'usage de préférer 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,	$C^{40}H^{24}Az^2O^4$	Pelletier et Caventou.
Quinidine, Quinicine,	(Isomères)	Sertürner, Henry et Delondre, Pasteur.
Cinchonine,	$C^{40}H^{24}Az^2O^2$	Gomez, Pelletier et Caventou.
Cinchonidine, Cinchonidine,	(Isomères)	Sertürner, Henry et Delondre, Pasteur.
Aricine ou Cichovatine,	$C^{46}H^{26}Az^2O^8$	Pelletier et Corriol, Mancini, Winckler.
Éméline,	(Form. ?)	Pelletier et Caventou.
Caféine ou Théine,	$C^{16}H^{10}Az^4O^4 + H^2O^2$	Pelletier et Caventou, Robiquet, Runge.
Chiococcine,	(Form. ?)	Brandes.

FAMILLE DES PAPAVERACÉES.

Morphine,	$C^{54}H^{49}AzO^6 + H^2O^2$	Sertürner.
Codéine,	$C^{56}H^{51}AzO^6 + H^2O^2$	Robiquet.
Narcéine,	$C^{46}H^{29}AzO^{18}$	Pelletier.
Thébaïne ou Paramorphine,	$C^{58}H^{21}AzO^6$	Pelletier, Thiboumery.
Papavérine.	$C^{40}H^{21}AzO^8$	Merck.
Narcotine,	$C^{44}H^{25}AzO^{14}$	Desrosne.
Narcogénine,	(Form. ?)	Blyth.
Porphyroxine,	(Form. ?)	Merck, Riegel.

FAMILLE DES SOLANÉES.

Atropine,	$C^{54}H^{25}AzO^6$	Geiger et Hesse, Mein, Planta.
Hyosciamine,	(Form. ?)	Brandes.
Solanine,	$C^{86}H^{74}AzO^{52}$	Desfosses.
Nicotine,	$C^{20}H^{14}Az^2$	Reimann et Posselt.

FAMILLE DES OMBELLIFÈRES.

Conicine,	$C^{16}H^{15}Az$	Giseke.
-----------	------------------	---------

FAMILLE DES COLCHICACÉES.

Vératrine,	$C^{64}H^{52}Az^2O^{16}$	Meissner, Pelletier, Caventou.
Jervine,	(Form. ?)	Simon.
Colchicine,	$C^{46}H^{54}AzO^{22}?$	Geiger, Hesse et Oberlin.

FAMILLE DES RENONCULACÉES.

Aconitine,	$C^{60}H^{47}AzO^{14}?$	Hesse, E. Hottot.
Delphine,	(Form. ?)	Brandes, Lassaigue.

FAMILLE DES LOGANIACÉES.

Strychnine,	$C^{42}H^{22}Az^2O^4$	Pelletier et Caventou.
Brucine,	$C^{46}H^{26}Az^2O^8 + 4H^2O^2$	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 EUPHORBACÉES.

Buxine,	(Form. ?)	Fauré.
---------	-----------	--------

FAMILLE DES BYTTNÉRIACÉES.

Théobromine,	$C^{44}H^8Az^4O^4$	Woskresensky.
--------------	--------------------	---------------

Ce tableau comprend un certain nombre de principes immédiats dont la véritable composition est mal connue, et les propriétés alcaloïdiques assez douteuses; nous croyons ne pas devoir étendre encore cette liste, en y plaçant des matières à peine étudiées et dont le rôle en thérapeutique est à peu près 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 le rapport de la botanique et de la 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 travaux remarquables dont les quinquinas ont été l'objet, consulteront avec fruit la monographie sur les quinquinas, de M. G. Planchon, ils y trouveront un savant résumé et une appréciation impartiale des principales opinions formulées touchant les nombreuses questions que soulève ce difficile problème d'histoire naturelle médicale.

Les arbres à quinquinas (*Cinchona*. — *Rubiacées*) 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 (Vénézuëla) à Potosi (Bolivie), du dixième degré de latitude boréale au dix-neuvième degré de latitude australe. Les cinchonas végètent sur différentes ramifications